



9|'83

51^e jaargang

natuur en techniek

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad

Bij de omslag

Telecommunicatie steunt steeds meer op geavanceerde elektronica. De signalen worden steeds vaker digitaal en de 'centrales' moeten steeds sneller en intelligenter worden om het alomtegenwoordige groeiende verkeer bij te houden. Dat vraagt om steeds betere chips-technologie. In dit nieuwe proces tekent men patronen van slechts 0,1 micrometer breed. Zie verder het artikel op pag. 658 e.v.

(Foto: Bell Labs, Short Hills, New Jersey).

NATUUR en TECHNIEK verschijnt maandelijks, uitgegeven door de Centrale Uitgeverij en Adviesbureau B.V. te Maastricht. Redactie en Administratie zijn te bereiken op:
Voor Nederland: Postbus 415, 6200 AK Maastricht. Telefoon: 043-54044*.
Voor België: Tervurenlaan 62, 1040-Brussel. Telefoon: 0031-4354044.
Advertentie-exploitatie: D. Weijer. Tel. 05987-23065.

Hoofdredacteur: Th. J. M. Martens.

Redactie: lic. P. Van Dooren, Drs. L. A. de Kok, Drs. T. J. Kortbeek, Drs. H. R. Roelfsema, J. A. B. Verduijn.

Redactiesecretaresse: T. Habets-Older Juninck.

Redactiemedewerkers: A. de Kool, Drs. Chr. Titulaer en Dr. J. Willems.

Wetenschappelijke correspondenten: Ir. J.D. van der Baan, Dr. P. Bentvelzen, Drs. W. Bijleveld, Dr. E. Dekker, Drs. C. Floor, Drs. L.A.M. v.d. Heijden, Dr. F.P. Israel, Prof. dr. H. Janssens, Drs. J.A. Jasperse, Dr. D. De Keukeleire, Dr. F.W. van Leeuwen, Dr. C.M.E. Otten, Ir. A.K.S. Polderman, Dr. J.F.M. Post, R. J. Querido, Dr. A.F.J. v. Raan, Dr. A.R. Ritsema, Dr. M. Sluysers.

Redactie Adviesraad: Prof. dr. W. J. van Doorenmaalen, Prof. dr. W. Fiers, Prof. dr. J. H. Oort, Prof. dr. ir. A. Rörsch, Prof. dr. R. T. Van de Walle, Prof. dr. F. Van Noten. De Redactie Adviesraad heeft de taak de redactie van Natuur en Techniek in algemene zin te adviseren en draagt geen verantwoordelijkheid voor afzonderlijke artikelen.

Grafische vormgeving: H. Beurskens, W. Keulers-v.d. Heuvel, M. Verreijt.
Druk: VALKENBURG offset, Echt (L.). Telefoon 04754-1223*.

Artikelen met nevenstaand vignet resulteren uit het EURO-artikelen project, waarin NATUUR EN TECHNIEK samenwerkt met ENDEAVOUR (GB), LA RECHERCHE (F), UMSCHAU (D), SCIENZA E TECNICA (I) en TECHNOLOGY IRELAND (EI), met de steun van de Commissie van de Europese Gemeenschap.

EURO
ARTIKEL

Abonnementsprijs (12 nummers per jaar, incl. porto): Voor Nederland, resp. België: f 95, — of 1825 F. Overige landen: + f 35, — extra porto (zeepost) of + f 45, — tot f 120, — (lucht-post). Losse nummers: f 7,70 of 150 F (excl. verzendkosten).

Abonnementen op NATUUR en TECHNIEK kunnen ingaan per 1 januari of per 1 juli, doch worden dan afgesloten tot het einde van het lopende abonnementsjaar. Zonder schriftelijke opzegging vóór het einde van elk kalenderjaar, wordt een abonnement automatisch verlengd voor de volgende jaargang. TUSSENTIJDEN kunnen geen abonnementen worden geannuleerd.

Postrekeningen: Voor Nederland: nr. 1062000 t.n.v. Natuur en Techniek te Maastricht.
Voor België: nr. 000-0157074-31 t.n.v. Natuur en Techniek te Brussel.
Bankrelaties: Voor Nederland: AMRO-Bank N.V. te Heerlen, nr. 44.82.00.015.
Voor België: Kredietbank Brussel, nr. 437.6140651-07.

Gehele of gedeeltelijke overname van artikelen en illustraties in deze uitgave (ook voor publikaties in het buitenland) mag uitsluitend geschieden met schriftelijke toestemming van de uitgever en de auteur(s).



ISSN 0028-1093

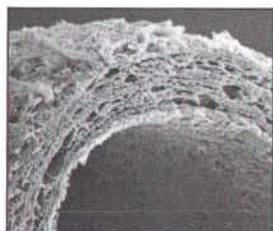
Een uitgave van



Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v.

pag. 638-657

SISO 605.8



Charles H.R. Wildevuur - Een nieuw bloedvat - Natuurlijke namaak.
Voor transplantatie van 'eenvoudige' organen zoals een bloedvat, staat de vaatchirurg tegenwoordig zowel biologisch weefsel als kunstmateriaal ter beschikking. De ontwikkeling van het kunstbloedvat bracht eerst een niet-elastische kunststofbuis. Later leerde men biologisch materiaal tot elastisch 'kunstmateriaal' transformeren. Zo'n 'dode' buis wordt echter niet betrokken in het normale biologische vervangings- en reparatieproces. Het nieuwe kunstmateriaal met poriën waardoorheen weefsel kan ingroeien, wordt na implantatie geleidelijk door natuurlijk weefsel vervangen, waardoor een nieuw bloedvat wordt gevormd.

pag. 658-677

SISO 668



J.T. van Leerdam, C.R. Perk - Het telecommunicatienet - In 0,134 seconde de wereld rond.

In deze communicatie- en informatiemaatschappij is het gebruik van telefoon en telex onontbeerlijk. Daar zijn ook nog bijgekomen data-transmissie (computers die met elkaar 'spreken') en distributie van radio en TV. Dit alles verloopt via vaak verschillende openbare telecommunicatienetwerken, die op dit moment aangepast worden voor steeds snellere en betere berichtverzending. Omdat alle netwerken en systemen in wezen hetzelfde opgebouwd zijn, is men ook bezig dit alles te integreren in één groot wereldomvattend net.

pag. 678-697

SISO 599.7

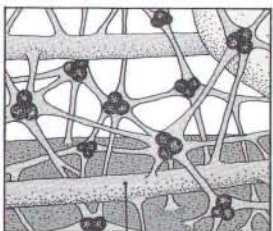


W.J. Rietveld - De biologische klok - Ritmen in de mens.

Ons gedrag wordt sterk bepaald door 24-uursritmen. Zij geven aan wanneer wij actief zijn en wanneer we gaan slapen. Dag na dag passen zij de werking van ons lichaam aan de steeds wisselende omstandigheden van het ons omringende milieu aan. Hierdoor kunnen wij in harmonie leven met de ritmen in de natuur; de ritmen van dag en nacht, van zomer en winter. Maar wat gebeurt er wanneer deze relatie tussen mens en omgeving wordt veranderd? In dit artikel wordt besproken wat de gevolgen zijn van bijv. transatlantische vluchten en nachtdiensten voor het functioneren van de biologische processen in ons lichaam.

pag. 698-713

SISO 573.2

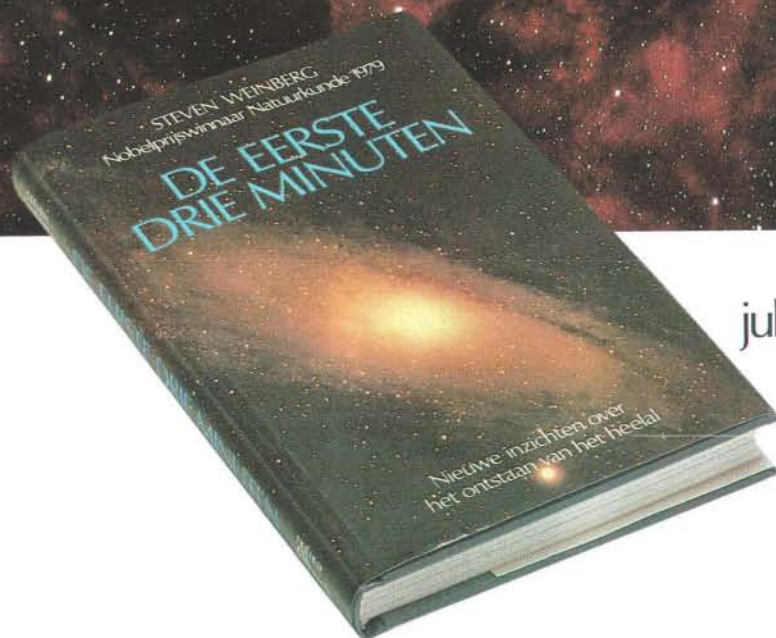


Frans C.S. Ramaekers - Het cytoskelet - Chassis en motor van de cel.

In bijna iedere kernhoudende cel zitten vezelstructuren waarvan de eiwitsamenstelling vrij recent is vastgesteld. Deze vezelstructuren worden ook wel 'cytoskelet' genoemd en bepalen onder meer de vorm van de cel en spelen een rol bij bewegingen in de cel. Bij bepaalde ziekten treden veranderingen op in dit cytoskelet. Verder kan het bepalen van de aard van intermediaire filamenten in een bepaald weefseltype gebruikt worden bij de diagnose van kanker, of bij het vaststellen van bepaalde ziekten.

pag. VI
pag. XII
pag. 714-717
pag. 720

Sfeerbeeld Jubileumcongres.
Bezienswaardig.
Actueel.
Tekst van toen.



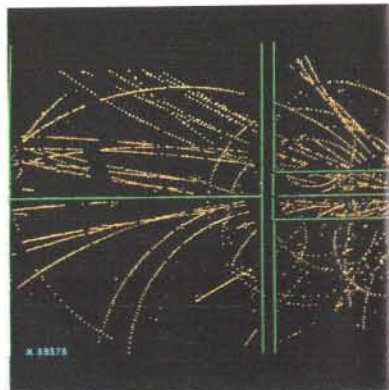
Een
jubileumuitgave
van

**natuur
en
techniek**

Zolang hij leeft, heeft de mens al geprobeerd de natuur te doorgronden. Griekse filosofen, alchemisten, 'natural philosophers' en natuurwetenschappers, zij allen hebben op hun manier een bijdrage geleverd aan deze oeroude speurtocht van het menselijk ras. Misschien zijn wij de generatie die het doel zal bereiken. Als dat zo zal zijn, is dat voor een belangrijk deel aan Steven Weinberg te danken. De alchemisten slaagden er niet in het basisprincipe van de mate-

rie te vinden. Zij zochten tevergeefs naar de mogelijkheid materie in andere materie – zelfs in goud – om te zetten. Intussen kennen wij die ene factor die de hele chemie schraagt. Dat is geen 'steen der wijzen', maar een kracht: de elektromagnetische kracht. Alle chemische reacties zijn uitingsvormen van die ene kracht.

Zo zijn alle andere aspecten van de natuur te herleiden tot nog drie andere fundamentele krachten: de zwaartekracht, die



Newtons appel niet ver van de boom deed vallen; de sterke kracht, die protonen en neutronen samenhoudt; de zwakke kracht, die de radioactiviteit beheerst. Ze hebben één ding gemeen: als twee deeltjes een kracht op elkaar uitoefenen, doen ze dat door uitwisseling van deeltjes: de bekende fotonen voor de elektromagnetische kracht, de mesonen voor de sterke kracht, de gravitonen voor de zwaartekracht, de bosen voor de zwakke kracht. Voor de rest zijn de krachten totaal verschillend.

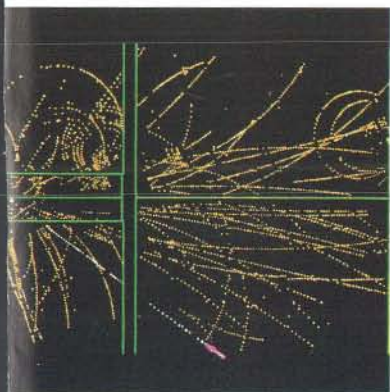
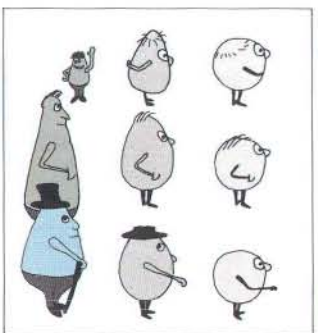
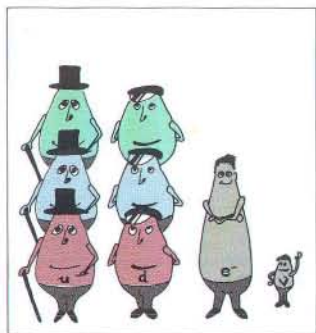
Als we die vier basispijlers van de natuur kunnen laten rusten op één fundament, hebben we ook de grondformule voor het heelal te pakken: de Oerwet. Dat doel, waar Einstein bijna zijn hele leven aan besteedde, komt in zicht. Weinberg bracht, met anderen, de elektromagnetische en zwakke kracht al onder één noemer. Hun unificatietheorie werd een paar maanden geleden magistraal bevestigd door de ontdekking bij CERN van het W^+ , W^- en Z^0 -boson. En als we in de materie steeds meer energie stoppen en zo terugre-

kenen (we zijn technisch nog niet in staat het experiment echt te doen) schijnen de andere krachten ook steeds meer op elkaar te gaan lijken. Als we maar ver genoeg terugrekenen moeten we bij de Oerwet uitkomen. Er is nog een andere manier van terugrekenen. De astronomen weten al lang dat ons heelal uitdijt: alles vlucht van elkaar weg. Als we terugrekenen moet alles zo'n twintig miljard jaar geleden uit één punt gekomen zijn. De hele energie van het universum moet in dat ene punt gezeten hebben, dat met een giganti-

De Lagune-nevel in het sterrenbeeld Boogschutter (Sagittarius) wordt door een groep jonge, pas gevormde sterren tot lichten gebracht. We zien hier het heelal in evolutie; een deel van de nevel is bezig tot sterren te condenseren.

Gewone materie is opgebouwd uit vier elementaire deeltjes: de up-quark en de down-quark (ieder in drie 'kleuren'), het elektron en het neutrino. Zij oefenen krachten op elkaar uit door uitwisseling van deeltjes. In de tekening worden fotonen

uitgewisseld tussen de geladen deeltjes, het neutrino voelt de betreffende kracht niet. Als we de deeltjes steeds hogere energie geven, worden ze vroeg of laat identiek. Ook de krachten zijn dan vervangen door één Oerkracht.



In maart van dit jaar kregen de onderzoekers bij CERN dit beeld op het computerscherm. Dat was het einde van een epische speurtocht naar het W -boson, het krachtvoerende deeltje van de zwakke kracht (het spoor bij de pijl). Het was ook een magistrale bevestiging van Weinbergs theorie.

sche explosie, de Oerkracht, de start gaf aan het ons bekende heelal.

Op dat moment was de energie zo hoog dat de Oerwet gold. Na korte tijd was alles zo ver afgekoeld dat de Oerkracht zich onder verschillende vormen ging manifesteren: de bekende fundamentele krachten. Weinberg beschreef dit alles in een fascinerend boek, dat al in vijftien talen vertaald werd. De Nederlandse editie is zopas bij Natuur en Techniek verschenen.

Steven Weinberg, momenteel verbonden aan de Harvard University in Cambridge (V.S.), heeft zelf baanbrekend onderzoek gedaan op het gebied van de elementaire-deeltjesfysica en astrofysica. Hiervoor werd hem in 1979 de Nobelprijs voor Natuurkunde toegekend. Het gebeurt maar zelden dat een wetenschappelijk onderzoeker van een dergelijk formaat de tijd neemt om zijn werk in voor leken begrijpelijke termen uiteen te zetten. In dit boek wordt de lezer op briljante wijze binnengevoerd in en rondgeleid door een intellectueel 'reservaat' dat tot

Rechts: Einstein en de Belgische pastoor Lemaître, twee grondleggers van onze huidige inzichten in het heelal. Lemaître was de eerste die een Oerknal-model opstelde. Dit is, voor zover bekend, de enige foto waar beide giganten samen op staan.



Links: Deze authentieke opnamen uit 1894 (geheel links) en 1916 tonen dat het heelal in beweging is. De positie van de 'Ster van Barnard', 56 miljoen maal miljoen kilometer (56 Tkm) van ons vandaan, is 3,7 boogminuten verschoven. De ster haalt 89 kilometer per seconde.

Rechts: De Trifid-nevel, een heldere wolk interstellair gas, samen met een donkere wolk kosmisch stof. Ook hier vindt stervorming plaats. Het blauwe gebied is heter dan het rode.

heden slechts het domein was van een handjevol bevoorrechte onderzoekers.

Als gids is Steven Weinberg zo glashelder en goed van stijl en tevens zo terzake kundig dat hij zijn eigen enthousiasme over dit fantastische onderzoeksterrein ook op zijn lezer weet over te brengen. Op de golven van zijn inspiratie en nieuwsgierigheid voert hij ons mee tot aan de uiterste grenzen van onze huidige kennis over de oorsprong van het heelal.

Hij geeft in dit boek een overzicht van de huidige stand van onze kennis over de ontstaansgeschiedenis van het heelal. Hij maakt in zijn betoog gebruik van een reeks 'momentopnamen', waarin de film van de eerste drie minuten van de geschiedenis telkens even wordt stilgezet, zodat men nauwkeurig kan bekijken wat er zich op die momenten in detail heeft afgespeeld. In die eerste drie minuten werd alle materie in het heelal geschaapt uit een onvoorstelbaar dich-

te en ongedifferentieerde 'Oersoep' van straling en energie, die uiteenspatte in een explosie, waarvan de sporen ook nog heden ten dage met onze telescopen waarneembaar zijn: de 'Big Bang' of 'Oerknal'. (Weinberg noemt zichzelf een ruimtearcheoloog op zoek naar de fossiele nagalm van de Oerknal.) Speciaal voor deze Nederlandse editie schreef hij nog een aanvullend hoofdstuk met de laatste gegevens sinds de verschijning van het boek in 1976.

"Een goede zaak dat nu ook het Nederlandse publiek kan kennisnemen van de fundamentele nieuwe inzichten over het ontstaan van het heelal die de laatste decennia dankzij de radiosterrekunde zijn verkregen. Een glashelder en meeslepend boek."

Prof.dr. H.C. van de Hulst
Sterrewacht, Rijksuniversiteit Leiden



"Steven Weinberg toont zich hier een meester in een zeldzame kunst: op boeiende wijze en in begrijpelijke taal een zeer moeilijk onderwerp te populariseren, zonder te moeten inboeten aan wetenschappelijke nauwkeurigheid. Zijn verslag van de eerste drie minuten van het universum wordt afgewisseld met dat van de 'laatste drie decennia', waarin het merendeel van de ontdekkingen die tot deze kennis hebben geleid, werden gedaan. Ik heb het boek met veel plezier gelezen."

Prof. dr. G. 't Hooft
Instituut voor Theoretische Fysica Rijksuniversiteit Utrecht

Een jubileumuitgave van

**natuur
en
techniek**

Stokstraat 24
Op de Thermen -
6211 GD MAASTRICHT



INHOUD
216 pagina's
46 illustraties
Wiskundig supplement
Uitgebreid register en
literatuurlijst

FORMAAT
21,5 x 14,5 cm

OPLAGE
Voor België en Nederland:
10 000 exemplaren

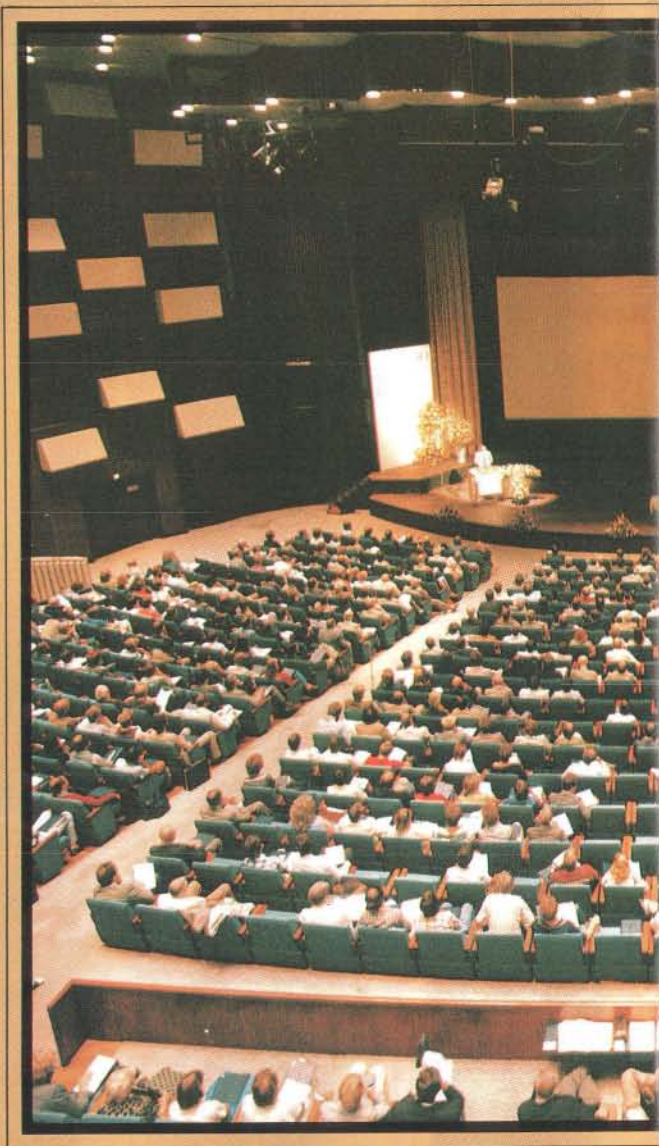
PRIJS
f 40,- of 775 F

Voor abonnees op **Natuur en
Techniek**:
f 30,- of 575 F

ISBN 90 70157 32 2

natuur
en
techniek

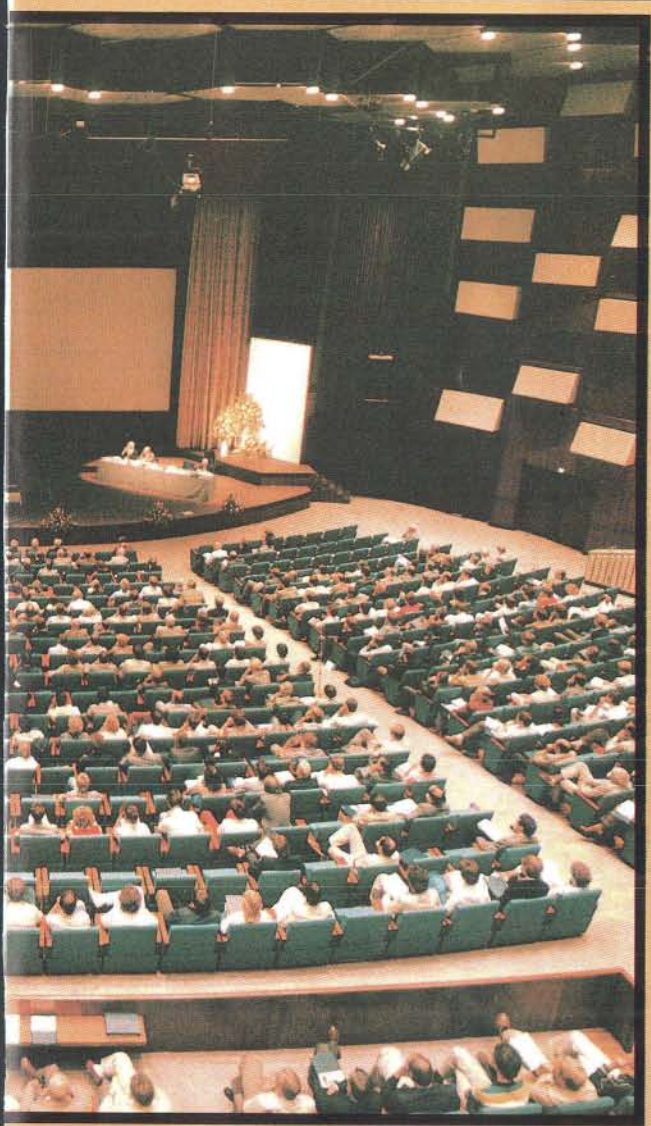
50
JAAR



ONDERWIJS EN WETENSCHAP

Een geslaagd jubileumcongres

Zoals bekend hield Natuur en Techniek op 30 en 31 augustus zijn jubileumcongres. Degenen die het bijgewoond hebben zullen het, naar wij hopen, met ons eens zijn dat het geslaagd is. Ook in de landelijke pers kreeg het grote weerklank. Uiteraard kunnen we hier geen samenvatting geven van alle lezingen; daarom vindt u op de volgende pagina's een kort sfeerbeeld. Deze impressie is een *persoonlijk* verslag van onze columnist A. de Kool. De redactie meende eerder aan een persoonlijke visie de voorkeur te moeten geven, dan aan een zakelijk samenvattend verslag.



Het jubileumcongres van dit blad, in vorige afleveringen aangekondigd, is intussen gehouden en het kan in vrijwel elk opzicht een succes worden genoemd. Dat is natuurlijk leuk voor de mensen die eraan hebben meegewerkt en voor de directeur-hoofdredacteur die, alle geschreven en ongeschreven regels negerend (of omkerend), al die anderen zo ver heeft weten te krijgen dat ze zich met alle kracht voor het congres hebben ingezet.

Maar deze tour-de-force was achter de rug, toen op de ochtend van de dertigste augustus de minister-president het congres opende. Toen begon de machine te lopen en de machine bleef lopen. Als er informatie moest zijn was er informatie, als er koffie moest zijn was er koffie en als het programma vermeldde dat prof. Rörsch op 31 augustus om 16.00 uur het congres zou sluiten, dan gebeurde dat niet om 16.01 uur, maar volgens programma. Zo hoort het natuurlijk ook, maar ik kan me niet herinneren dat ooit eerder te hebben meegemaakt.

Intussen heb ik per zakcomputer vastgesteld dat er daar in het Haagse Congresgebouw niet minder dan 14 mensjaren – full time equiva-

Onder: Het hoge niveau van de sprekers paarde zich aan goede didactische en causeurs-kwaliteiten, wat door de zaal hoog op prijs gesteld werd.



Links: Premier Lubbers, zelf spreker, onderhoudt zich met de andere hoge gasten.

Onder: Paul Berg, een van de vaders van de genetische manipulatie.

lent heet dat tegenwoordig in het universitaire jargon – aan het jubileum van dit blad zijn gewijd.

'Iedereen' was er. Niets kwaads over de rest van de bijeenkomst, maar voor mij het aardigst was zoveel oude bekenden tegen te komen. Dank zij de afschuwelijke maar reuze effectieve naambordjes op eenieders borst (die de mensen er vrijwel toe dwingen elkaar bij het voorstellen op de revers in plaats van in het ge-





Links: Het sprekerspanel volgt aandachtig de openingstoespraak van prof. Donner, President van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen.

zicht te kijken, maar de congresationaliteit heeft het op dit punt al lang gewonnen van wat eens als goede manieren gold) bleef het daartoe niet beperkt. Tallozen zagen de kans schoon zich te laten voorstellen, of als dat niet zo gemakkelijk ging, zichzelf te introduceren bij mensen aan wie ze allang iets hadden willen vragen of met wie ze een discussie wilden aangaan of aan wie ze een plannetje wilden voorleggen. Al vele jaren wordt juist dat gezien als de belangrijkste functie van een wetenschappelijk congres (de informatie op hun vakgebied is voor de specialisten zelden nieuw) en ik heb de indruk dat ook in dit opzicht de manifestatie geslaagd was.

Daar zal zeker ook de over het geheel feestelijke sfeer toe hebben bijgedragen, niet alleen bij de borrel op de eerste congresdag, zelfs niet alleen bij de relatief feestelijke lunches. De hele sfeer was ernaar. De deelnemers waren er als het ware op gekleed. Dat was ook letterlijk zo. Het tijdperk van de spijkerbroek als universitair uniform is natuurlijk overal tanende, maar in de gangbare bijeenkomsten van vakbroeders gaat men toch wat minder keurig aangedaan om dan hier het geval was: de hele bijeenkomst had toch zeker evenveel de atmosfeer van een jubileumfeest als van een wetenschappelijk congres.

Nu had het in laatstgenoemd opzicht natuurlijk ook een wat beperktere pretentie. De sprekers zijn internationaal geëerd om hun bijdragen aan de ontwikkelingen gedurende (het latere deel van) de levensduur van dit blad en in belangrijke mate waren hun bijdragen overzichten van die ontwikkeling. Astrofysici konden dan ook nauwelijks verwachten in dat ka-

der iets over het ontstaan van het heelal te horen dat ze niet al wisten — maar biologen wel en uit de reacties in de wandelgangen, als gezegd amper beschikbaar, bleek dat juist de niet-vakgenoten de inhoud van de lezingen hoog waardeerden. Alles in de bekende stijl.

In een paar bladzijden een 'verslag' maken van wat er in vele uren hooggeleerd spreken is gezegd, is een onzinnige onderneming. Overwogen wordt alle teksten binnen afzienbare tijd uit te geven. Wanneer we dan toch proberen wat lijnen aan te geven, dan gaan die niet over DNA of neutrino's, maar meer over achtergronden van waaruit eigenlijk alle sprekers redeneerden, impliciete boodschappen over het wetenschapsbedrijf en de relaties daarvan met onderwijs en industrie.

Eén van de belangrijkste daarvan, gemeenschappelijk aan alle wetenschappelijke voordrachten, was dat wetenschapsbeoefening leuk is, fascinerend, spannend. Wetenschappelijk werk is een voortdurende uitdaging. Er zijn talloze onbegrepen verschijnselen — en naarmate men ze beter gaat bestuderen komen er vaak nog nieuwe bij. Hoe kan men, in samenwerking met anderen die verschijnselen beschrijven, aangeven hoe ze mogelijk zijn, wat hen veroorzaakt, welke verbanden er bestaan? Die fascinatie is, zei Weinberg, ook het belangrijkste aspect wanneer men aan onderwijs denkt. Structuren, doelstellingen, bruikbaarheid, dat komt allemaal later. Mensen gaan studeren vanwege die fascinatie en het overbrengen van die fascinatie is misschien de belangrijkste doelstelling van het onderwijs.

En, zou de voormalige hoofdredacteur van New Scientist daaraan een dag later toevoe-

gen, van de wetenschapsvoorlichting. Hoewel hij wat kanttekeningen maakte: die fascinatie gaat bij het lekenpubliek veelal uit naar half of geheel onbegrepen resultaten van onderzoek, los van de methode, het instrumentarium, de denkdiscipline waarmee de resultaten zijn verkregen. En met een beetje pech heb je dan de poppen aan het dansen, want dan kan je in volstrekt uitzichtloze discussies terecht komen – uitzichtloos omdat men elkaar niet begrijpt.

Hoewel menige onderzoeker er een broertje aan dood heeft, zijn discussies over toepassingen van wetenschappelijk onderzoek een voorwaarde voor het overleven van de democratie. Maar dan moeten het wel redelijke discussies zijn. Wil het publiek zinnig meediscussiëren, dan zal eerst het wetenschappelijke analfabetisme moeten worden bestreden, het publiek zal moeten begrijpen waar het allemaal over gaat, het zal in staat en bereid moeten zijn de problemen in rationele, d.w.z. wetenschappelijk gangbare termen te bespreken: hoe kan een publiek dat geen jota van waarschijnlijkheidsleer snapt redelijk praten over risico's?, zei Bernard Dixon.

Maar daarmee zijn we al buiten de muren van de universiteit gekomen. Dat moet natuurlijk ook en die muren moeten niet te hoog zijn, maar ze moeten ook zeker niet worden geslecht. Met name Paolo Fasella, maar ook de Nijmeegse rector Jan Giesbers, waren daar heel duidelijk over. Dat valt dan met name op van een Fasella, die veel heeft bijgedragen tot het technisch toepasbaar maken van moleculair-biologisch onderzoek en wiens huidige hoofdtaak is de wetenschap te stimuleren om de concurrentiepositie van de Europese industrie weer op peil te brengen.

Onderzoek, onderwijs en industrie zijn in sterke mate van elkaar afhankelijk en ze moeten goede relaties onderhouden, maar ze moeten niet gaan samenwonen: ze kunnen alleen goed werken als ze hun zelfstandigheid behouden.

Een wetenschapsbeoefening die ondergeschikt is aan onderwijs zal al heel moeilijk de verste grenzen van de mogelijkheden kunnen aftasten. Een wetenschap die in dienst staat van de industrie zal òf snel doodlopen door concentratie op wat op de korte termijn winstgevend is, òf niet de tijd krijgen eerst maar eens op een fundamenteel niveau uit te zoeken hoe de zaken in elkaar zitten. De beroemde



Het is ons onmogelijk om alle lezingen van het congres in ons tijdschrift af te drukken. Van de lezingen hebben we wel bandopnames gemaakt, die binnenkort in uitgetikte vorm beschikbaar komen. Indien u geïnteresseerd bent, kunt u deze (liefst schriftelijk) bij ons bestellen. Over de prijs volgt nog bericht. Er bestaan ook plannen om rond deze lezingen een boek uit te brengen. Ook daarover volgt nog bericht.

De redactie

Lysenko-affaire (Lysenko was een Russische geneticus wiens achteraf onjuist gebleken 'weten' tot staatsdogma werden verklaard, wat de Sowjetunie in vele opzichten grote schade heeft berokkend) is daar een voorbeeld van: onder druk van de noodzaak tot productie-

Het publiek volgde geboeid de lezingen, vooral als die niet op hun eigen vakgebied lagen. We zien hier prof. Giesbers (links), onderwijsdeskundige bij uitstek, prof. Nico Bloembergen (onder), die mee aan de basis stond van de ontwikkeling van de laser, Bernard Dixon, die jaren het blad *New Scientist* leidde, en prof. Manfred Eigen, een van de jongste Nobelprijswinnaars aller tijden.



verhoging werd onderzoek gedaan op een manier die eigenlijk niet kon en de resultaten daarvan werden zonder kritische analyse veel te snel toegepast. Het gevaar is niet beperkt tot de Sowjetunie; het is inherent aan ondergeschiktheid van onderzoek aan toepassing.

Dat de industrie belang heeft bij onderzoek is duidelijk – ook minister-president Lubbers zei dit – en het kwam bijv. naar voren uit de cijfers die Bloembergen gaf over de snel stijgende omzet in lasers. Maar het beoefenen van wetenschap is geen taak van de industrie: als dat wel gebeurt wordt òf het onderzoek geheel ondergeschikt gemaakt aan de productie (en dat is aanvaardbaar bij onderzoek in wat Casimir noemt de technologische fase), òf de on-



derneming moet veel te veel investeren in onderzoek waarvan de winstgevende toepassingen nog uiterst onzeker zijn.

De industrie heeft ook belang bij het onderwijs en contacten zijn zeker nodig. Maar dan niet in de betekenis dat het onderwijs voor heel specifieke functies in de industrie gaat opleiden, maar veeleer in de vorm van kennismaking van de studenten met problemen en oplossingswijzen zoals die in de industrie voorkomen.

Het onderwijs kan vanzelfsprekend niet buiten de voortbrengselen van het wetenschappelijke onderzoek, maar omgekeerd is het voor een wetenschapsbeoefenaar zeer nuttig gedwongen te worden zijn opvattingen en theorieën aan studenten uiteen te zetten. Bijna altijd winnen die daardoor aan kwaliteit.

Fascinatie van het onderzoek misschien vooral bij Eigen, maar toch zeker ook bij De Duve en de vervanger van de door ziekte verhinderde De Wied en bij Berg, en in die laatste gevallen onverbrekkelijk verbonden met onderwijs en (industriële) toepassingen. Zo was dat in Den Haag.

A. de Kool

Spacelab '83

In verband met de lancering van het Europese ruimtevaartlaboratorium Spacelab organiseert het Zeiss Planetarium Amsterdam in samenwerking met Stichting De Koepel te Utrecht en de Nederlandse Vereniging voor Ruimtevaart een grote Spacelab-manifestatie. Deze manifestatie is de enige groot-schalige activiteit in Nederland waarin Spacelab onder de aandacht van een breed publiek wordt gebracht. Spacelab is één van de meest ambitieuze ruimtevaartprojecten in Europa en Nederland heeft een belangrijk aandeel in zowel de constructie van het laboratorium als in de experimenten tijdens de eerste Spacelab-vlucht.

De manifestatie duurt tot en met de landingsdatum van Spacelab. De lancering is gepland op vrijdag 28 oktober. Bezoekers krijgen op deze manier de gelegenheid om zich van te voren te informeren over opzet en doel van de Spacelab-missie, zodat men het actuele nieuws tijdens en na de vlucht beter gedocumenteerd kan volgen. Overigens zal gedurende de Spacelab-vlucht in het Planetarium doorlopend het laatste nieuws over Spacelab te vernemen zijn.

De manifestatie bestaat uit vier gedeelten: een tentoonstelling, een speciale Planetariumvoorstelling, een filmvoorstelling en een lezingencyclus.

De tentoonstelling in de hal van het Planetarium geeft een overzicht van het Space Shuttle-project, de Spacelab-missie en de wetenschappelijke experimenten aan boord van Spacelab. Er zullen modellen te bezichtigen zijn van het ruimtelaboratorium (o.a. het grootste Spacelab-model van Nederland) en van de luchtsluis die door Fokker is gebouwd. De tentoonstelling is vrij toegankelijk gedurende de openstelling van het Planetarium: op maandag van 15.00 tot 17.30 uur; op dinsdag tot en met zondag van 9.30 tot 17.30 uur.

Tijdens de Spacelab-manifestatie zullen achtereenvolgende donderdagavonden lezingen worden gehouden over Spacelab door medewerkers van het NIVR, de TH Delft en Estec. Ook zullen er gloednieuwe Space Shuttle- en Spacelab-films worden vertoond. De geplande avonden zijn 22 en 29 september en 6, 13 en 20 oktober, maar het definitieve programma is nog niet vastgesteld.

Tel. 020-963484.

Prof. dr. Charles H.R. Wildevuur ('Een nieuw bloedvat') werd op 27 augustus 1930 te Venlo geboren. Hij studeerde van 1950 tot 1960 geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. In 1967 promoveerde hij, waarna hij een jaar onderzoek deed bij prof. Kolff in Cleveland. Hij werd assistent hoogleraar, chef de clinique, hoofd van de afdeling Experimentele Chirurgie, geassocieerd hoogleraar en sinds 1980 hoogleraar Chirurgie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Ir. J.T. van Leerdam ('Het telecommunicatienet') werd geboren te Est op 24 mei 1947. Hij studeerde van 1969 tot 1973 elektrotechniek aan de Technische Hogeschool Eindhoven. Sindsdien werkt hij bij Philips Telecommunicatie Industrie, waar hij momenteel product manager is voor digitale transmissiesystemen.

Ir. C.R. Perk ('Het telecommunicatienet') werd op 20 januari 1944 te Eindhoven geboren. In dezelfde stad studeerde hij van 1962 tot 1970 wiskunde aan de Technische Hogeschool. Hij was achtereenvolgens reservoir-ingenieur, systeemingenieur op mini-macro computers bij IBM, systeemingenieur computers en telemetrie bij de Shell en sedert 1980 werkt hij aan openbare telefoniesystemen bij Philips Telecommunicatie Industrie.

Prof. dr. W.J. Rietveld ('De biologische klok'), geboren in 1937 te Den Haag, studeerde geneeskunde te Leiden. Sinds 1959 is hij verbonden aan het Lab. voor Fysiologie te Leiden. In 1973 werd hij benoemd tot buitengewoon hoogleraar aan de faculteit der Sociale Wetenschappen en vanaf 1974 is hij hoofd van de afdeling Chronobiologie van het Labo voor Fysiologie en Fysiologische Fysica.

Dr. Frans C.S. Ramaekers ('Het cytoskelet') werd op 3 juli 1952 te Schinveld geboren. Van 1969 tot 1977 studeerde hij scheikunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, waar hij in 1981 ook promoveerde. Sindsdien werkt hij in dienst van het Koningin Wilhelmina Fonds op de afdeling Pathologische Anatomie van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen.

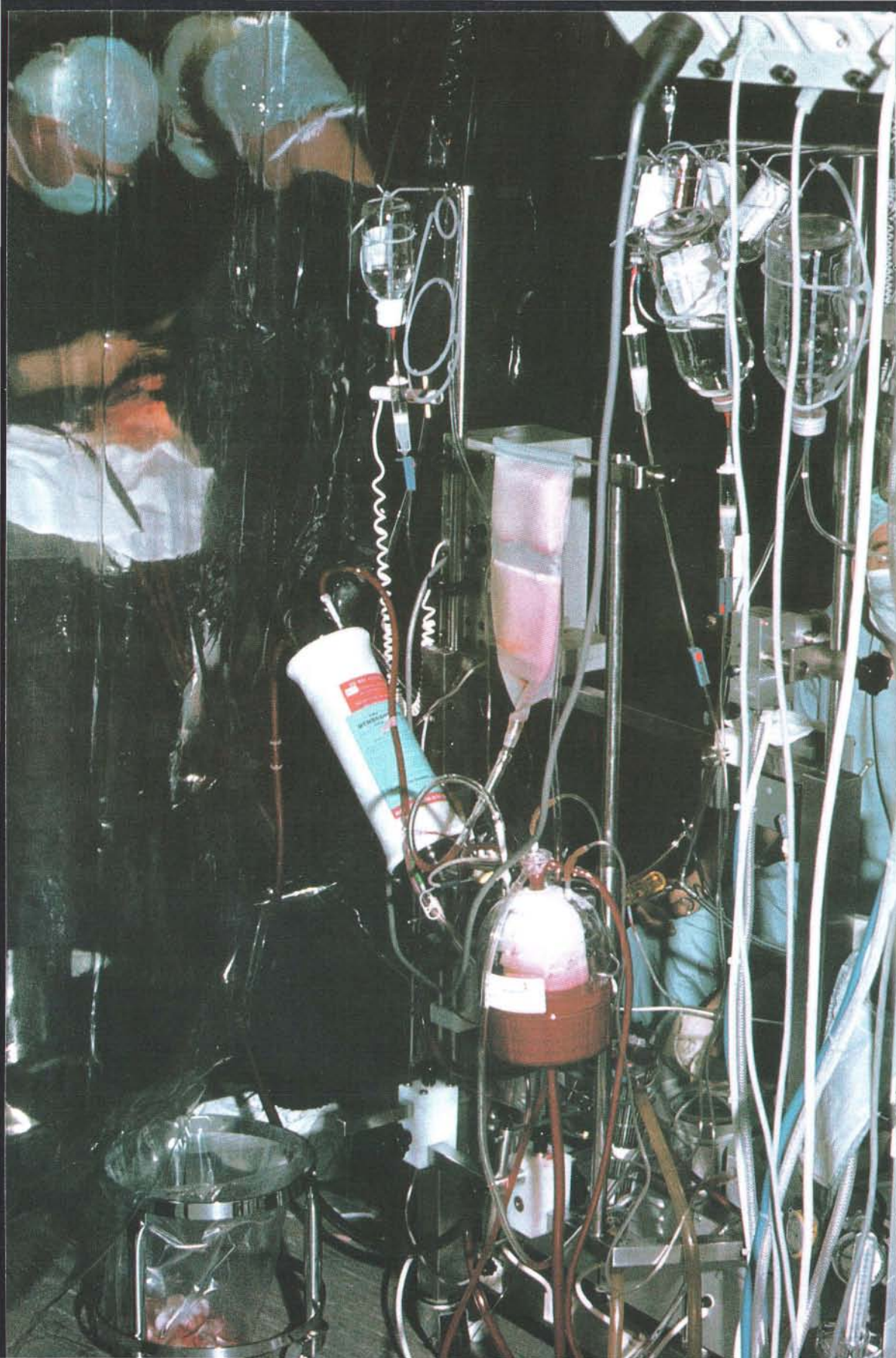
'Tele'communicatie

Het blijft een merkwaardig idee, tekenend voor de snelheid waarmee de ontwikkelingen gaan, maar ook voor de snelheid waarmee we met die ontwikkelingen vertrouwd raken, dat de uitvinder van de telefoon, Alexander Graham Bell, vermoedelijk niet zo gek veel zou hebben begrepen van het artikel over telecommunicatie. Zeker niet in 1870, toen deze taalkundige en fysioloog zijn uitvinding deed, maar vermoedelijk ook niet tegen het einde van zijn leven, bijna een halve eeuw later. En het merkwaardigste is wel dat de meesten van ons inmiddels wel zo vertrouwd zullen zijn met systemen en netwerken, frequenties en cybernetische begrippen, dat we hooguit nog hier of daar struikelen over een term, maar dat het betoog zelf zeker niet buitengewoon moeilijk is.

Bell was al heel blij dat hij de luchttrillingen van het geluid kon omzetten in het trillen van een plaatje waarmee een magneetje in een spoeltje was gekoppeld. Dat is trouwens nog steeds het principe waarop elke telefoon werkt. Bell zou zeker niet op het denkbeeld zijn gekomen 8000 keer per seconde de uitslag van dat plaatje te gaan meten en die uitslag in cijfers weer te geven om die dan vervolgens gecodeerd te gaan verzenden en aan de ontvangkant weer te vertalen in bewegingen van een plaatje die sprekend lijken op de bewegingen van het eerste. Op het eerste gezicht is het dan ook wel een erg ingewikkelde manier om iets te doen dat veel simpeler toch ook heel redelijk ging. En dat is het natuurlijk ook wel, maar de auteurs geven aan dat het zowel voor de kwaliteit van de informatie-overdracht als in verband met de kosten aantrekkelijk is om de ingewikkelde weg te volgen. Dat wordt ook begrijpelijk wanneer men bedenkt dat alle vormen van telecommunicatie — telefoon, telex, teletekst, muziek, video, computerdata — in dezelfde vorm kunnen worden gegoten. Voor wat de computerdata betreft is het zelfs zo dat ze al van oorsprong die vorm hebben.

Voor de meer wijsgerig ingestelden is het boeiend te constateren dat weliswaar de communicatie tussen mensen de doelstelling is van de telecommunicatie, maar dat die tot stand komt via een vertaling van de menselijke spraak en bij videosystemen ook van de bijbehorende gebaren en uitdrukkingen, in digitale reeksen, aangepast aan de computer.

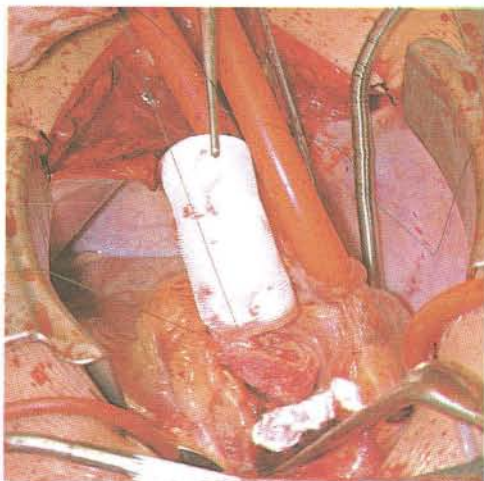
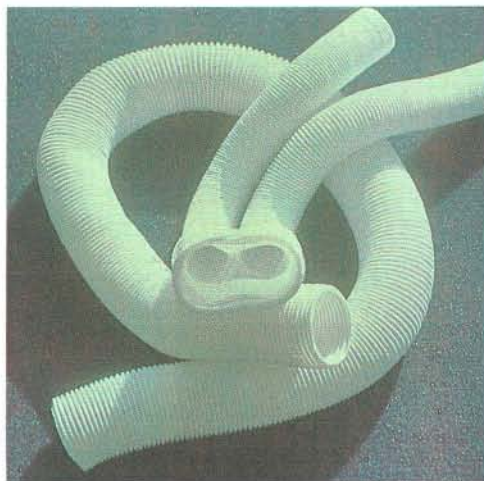
De cyberneticus Ashby heeft gesteld dat de mogelijkheden voor informatie-overdracht bepalend zijn voor het regelend vermogen van een systeem. Wanneer we de samenleving als een cybernetisch systeem beschrijven — en dat is een zeer aanvaarde vorm van beschrijving — dan dragen de beschreven ontwikkelingen veel bij tot de regelbaarheid van de samenleving. Jammer dat de cybernetica ons niet kan vertellen welke regelmiddelen er zijn en wat de uitkomst van het regelen zal worden.



EEN NIEUW BLOEDVAT

Ch. R. W. Wildevuur

Afd. Experimentele chirurgie
Rijksuniversiteit Groningen



Natuurlijke namaak

Vervanging van organen is een nieuwe mogelijkheid om onherstelbare orgaanfuncties te behandelen. Voor organen met zeer gecompliceerde functies, zoals de lever, is uitsluitend vervanging mogelijk door transplantatie van het orgaan. Maar voor de vervanging van 'eenvoudiger' organen zoals een bloedvat, staan de vaatchirurg tegenwoordig zowel biologisch weefsel als kunstmateriaal ter beschikking. De ontwikkeling van het kunstbloedvat bracht eerst een stevige, uit kunstvezels samengestelde

buis, die niet elastisch is. Door de verbeterde preparatie- en polymerisatietechniek kan men nu biologisch materiaal, met behoud van de oorspronkelijke mechanische eigenschappen, tot 'kunstmateriaal' transformeren. Het nadeel van deze 'dode' buis is dat het niet betrokken wordt in het normale biologische vervangings- en reparatieproces. Dit lijkt nu door de laatste ontwikkelingen te worden opgelost. Een nieuw kunstmateriaal met poriën waardoorheen weefsel kan ingroeien, wordt na implantatie geleidelijk door natuurlijk weefsel vervangen, waardoor een nieuw bloedvat wordt gevormd.

Tijdens een open-hartoperatie wordt ter vervanging van de verzwakte hoofdslagader vlak bij het hart, een kunstbloedvat, zoals dat door de industrie geleverd wordt (boven), aangebracht. Links staat op de voorgrond de hart-longmachine die de circulatie van de patiënt overneemt, terwijl op de achtergrond de hartchirurgen de operatie uitvoeren zoals deze rechtsboven is getoond.

Inleiding

De chirurgie heeft zich vanuit oppervlakkige ingrepen die door de barbier werden uitgeoefend ontwikkeld tot zeer ingrijpende behandelingen, die door gespecialiseerde chirurgen worden uitgevoerd. Een van de laatste ontwikkelingen is de vervanging van organen. Van de orgaantransplantaties zijn die van de nieren, het hart en de lever al het experimentele stadium gepasseerd, terwijl van de kunstorganen de eenvoudigste vormen als bloedvat en hartklep reeds tientallen jaren worden toegepast. Voor overname van meer gecompliceerde orgaanfuncties zoals van de nier, het hart en de longen, beschikken we over kunstorganen die buiten het lichaam aangesloten worden op de

circulatie van de patiënt voor kortdurende ondersteuning of tijdelijke overname van deze functies. Recentelijk is er in de media veel aandacht besteed aan het feit dat voor het eerst voor langere tijd een kunsthart in de mens kon worden geïmplant. Al deze ontwikkelingen zijn mogelijk geweest omdat binnen de geneeskunde een intense multidisciplinaire samenwerking heeft plaats gehad die zich op deze nieuwe mogelijkheden richtte. De chirurgen waren hier vaak de pioniers.

Wat betreft de ontwikkeling van de kunstorganen stonden in eerste instantie de functionele en constructieve problemen op de voorgrond, waarbij al spoedig de interactie van het materiaal met het weefsel en speciaal het bloed de aandacht kreeg. Het is dan ook niet ver-

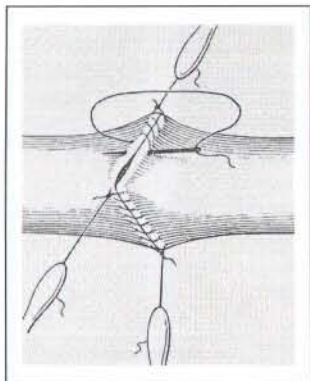


wonderlijk dat er zich een groep vormde van onderzoekers, grotendeels chirurgen en fysiologen, maar geleidelijk aan ook ingenieurs, polymeerchemici en stromingsdeskundigen. Nadat productie van kunstorganen als een marktgebied was ontdekt, werd ook veel industrieel-technologische kennis toegevoegd, zoals die van de micro-elektronica die zijn toepassing vond in de pacemakers. De algemene lijn waarlangs deze ontwikkelingen zich afspeelden is het beste te illustreren aan de ontwikkelingen die het kunstbloedvat doormaakte.

Bij de orgaantransplantaties is de ontwikkeling van de vaatchirurgie die begin 1900 door Guthrie en Carrel is begonnen, de basis geweest. Hierdoor werd het mogelijk de bloedvaten van organen weer in de bloedcirculatie

Het voorkómen van afweerreacties

In eerste instantie trachtte men het afweermechanisme van de gastheer zodanig te remmen dat het ruilorgaan niet werd uitgestoten. Hiervoor werd en wordt azathioprine en prednison gebruikt. Het blijkt echter dat deze middelen ook de natuurlijke afweer tegen allerlei infectiekiemen en zelfs tegen kanker lam leggen, waardoor deze patiënten aan hoge risico's worden blootgesteld. Bovendien veroorzaakt langdurige toediening van prednison ontalking van de botten, zodat ook hierdoor ernstige complicaties kunnen optreden. Door beter inzicht, en door betere keuze van de gastheer bij het beschikbare orgaan (*typering*) kon men met lagere doseringen van deze geneesmidde-



Links: Op deze Nederlandse prent uit 1695 is te zien dat de barbier bij zijn klanten ook klachten van medische aard behandelde, zij het zonder verdoving en vaak zonder de nodige hygiënische voorzorgsmaatregelen.



Bij de tekening en foto's hierboven: De vaatanastomose (links) zoals die door Carrel (rechts) in 1902 zelf is getekend. Deze verbinding van twee bloedvaten is de grondslag geweest die het chirurgisch-technisch mogelijk maakte organen te transplanteren.



ren. Orgaantransplantaties werden al in begin 1900 door Carrel samen met Guthrie (midden) op proefdieren verricht. Helaas was de kennis over de uitstotingsreactie in die tijd onvoldoende waardoor successen nog uitbleven.

aan te sluiten waardoor de functie van deze organen kon worden hersteld. Toen men in staat was de vitaliteit van het orgaan tijdens de overplantingsprocedure goed te bewaren, en bovendien geleerd had dat een dergelijk orgaan, ondanks uitval van zenuwregulatie, toch goed kon functioneren, waren de chirurgisch-technische moeilijkheden overwonnen. De grote strijd was daarna om het ruilorgaan niet door de gastheer te laten uitstoten, waarbij de immunologen een belangrijke rol hadden.

len volstaan, waardoor de genoemde complicaties en risico's verminderden.

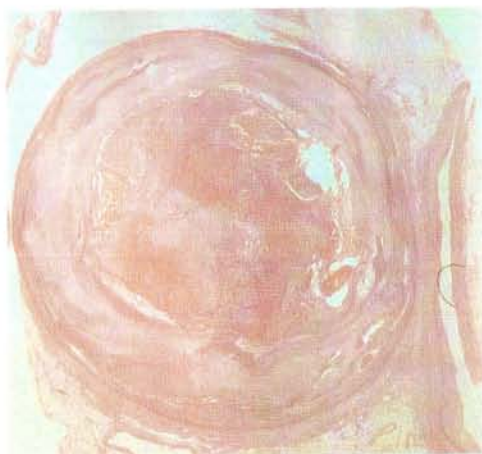
Een belangrijke andere ontwikkeling is het van te voren geven van bloedtransfusies aan de gastheer, zodat hij als het ware wat minder 'agressief' een later te geven orgaan ontvangt. Een echte doorbraak is echter te verwachten van het nieuwe geneesmiddel cyclosporine-A, omdat dit geneesmiddel op een meer specifieke wijze op het afweermechanisme blijkt te kunnen inwerken.

Het afweersysteem

Het afweermechanisme wordt gevormd door verschillende soorten witte bloedcellen, te weten de T- en B-lymfocyten. Bij de uitstotingsreactie, waar de T-lymfocyt de belangrijkste rol speelt, kunnen verschillende functies worden onderscheiden. Eerst wordt door bepaalde lymfocyten van de gastheer het geïmplanteerde orgaan door zijn celspecifieke antigenen als 'vreemd' herkend. Dit wordt 'centraal' gealarmeerd, waarna geactiveerde T-cellen de aanval openen en het orgaan wordt vernietigd. Cyclosporine-A blijkt nu juist specifiek de geactiveerde T-cellen te kunnen remmen, daarbij het verdere afweersysteem, dus o.a. de B-lymfocyten, intact latend. Hierdoor kan verwacht worden dat de genoemde complicaties en risico's van patiënten met ruilorganen aanzienlijk verminderd zullen worden. Wellicht van nog groter belang is het dat voor het eerst selectief in het afweermechanisme ingegrepen kan worden, waardoor het werkingsmechanisme van de afweer te analyseren is. Dit laatste zal wel eens de doorbraak kunnen betekenen voor de immunologische behandeling van patiënten met ruilorganen. Reeds nu zijn met cyclosporine zeer goede resultaten verkregen bij longtransplantaties die niet eerder mogelijk waren.



Boven: Deze röntgenopname toont duidelijk de volledige afsluiting van de linker beenslagader. Dit ziektebeeld wordt *claudicatio intermittens* genoemd. Toch blijkt dat in de loop van de tijd secundaire bloedvaten de bloedtoevoer naar de onderbenen overgenomen hebben.

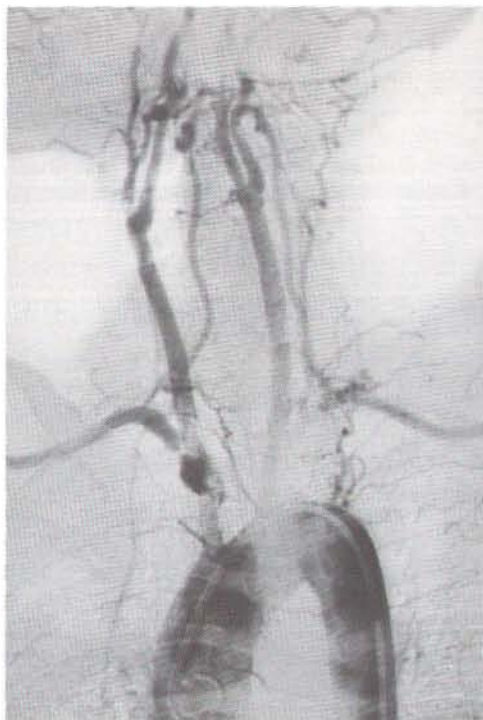


Dwarsdoorsnede van een beenslagader (70 x vergroot) die door een arteriële thrombose volledig is afgesloten. Vergelijk met de röntgenfoto rechtsboven.

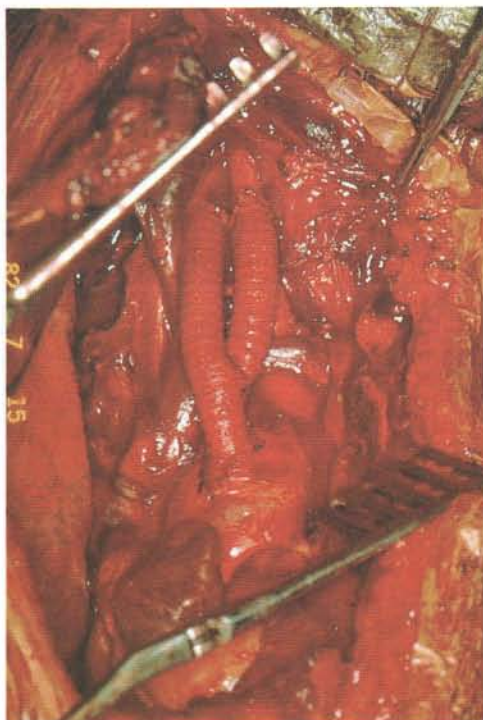
De noodzaak voor een bloedvatvervangende

Allereerst worden we geconfronteerd met de klachten van de patiënt. Een man van boven de vijftig die voor een etalage van een lingeriewinkel staat te kijken krijgt van de voorbijgangers veelbetekenende blikken toegeworpen. Niet terecht, omdat de reden is gelegen in het feit dat hij door een heftige pijn in de kuit niet verder kan lopen. Het herhaalt zich zelfs elke 100 meter. Dit ziektebeeld wordt *claudicatio intermittens* genoemd. De oorzaak is een afsluiting van een groot bloedvat naar de benen waarbij de bloedstroom onvoldoende is. Juist bij het lopen wanneer er meer bloed in de benen nodig is, treedt er een relatief tekort en daardoor pijn op. Vandaar de beperkte loopafstand.

Hoe wordt deze afsluiting van een bloedvat veroorzaakt? Dit kan het gevolg zijn van voe-



Boven: Röntgenfoto met contrastvloeistof die de splitsing van de halsslagaders (carotis-bifurcatie) zichtbaar maakt (bovenste eenvierde deel van de foto). Bij de carotis-bifurcatie links op deze röntgenfoto zijn wandonregelmatigheden, een vernauwing en een verstopping zicht-



baar, terwijl aan de andere zijde geen afwijkingen zichtbaar zijn.

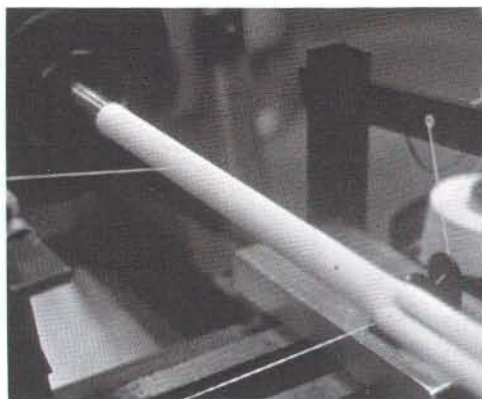
Boven: Dezelfde patiënt waarbij de afwijkende carotis-bifurcatie vervangen is door kunstbloedvaten.

ding met een te hoog gehalte aan onverzadigde vetzuren, ofwel aangeboren afwijkingen in de stofwisseling ofwel verkregen afwijkingen aan de vaatwand bijv. als gevolg van roken. Er blijken duidelijke voorkeursplaatsen voor vaatafwijkingen in het lichaam te zijn. Deze worden bepaald door plaatselijke omstandigheden zoals vertakkingen van bloedvaten, waardoor wervelingen in de bloedstroom worden veroorzaakt. Door deze wervelingen worden de vaatwandcellen (endotheel) ter plaatse aangetast en neemt de doorlaatbaarheid voor onverzadigde vetzuren toe. Een ophoping van vetzuren in de vaatwand leidt uiteindelijk tot de zogenaamde aderverkalking of atherosclerose en tot afsluiting van het bloedvat. Het ligt voor de hand te trachten een dergelijk afgesloten bloedvat te vervangen door een 'buis' waardoor een normale doorstroming van het bloed weer mogelijk is.

Bloedvatvervanging

De techniek om bloedvaten weer aan elkaar te hechten werd in het begin van deze eeuw reeds ontwikkeld, zodat niet zozeer de techniek als wel het herstel of, nog beter gezegd, de interactie van deze 'buis' met het bloed en het omliggende weefsel de belangrijke problemen opleverde. In het begin van deze ontwikkeling heeft men gebruik gemaakt van bloedvaten die onder steriele omstandigheden uit pasgestorven donoren werden uitgenomen, de zogenaamde *homografts*. Dit was ver voor de tijd van de niertransplantaties en er was over de uitstoting van weefsel nog weinig bekend.

Hoewel transplantatie van deze vaten in eerste instantie een goed resultaat opleverde, traden na enige tijd uitstulpingen van de vaatwand op door verzwakking ten gevolge van een lokale uitstotingsreactie. Men heeft toen



Machinale productie van een kunstbloedvat (aorta-bifurcatie) gebaseerd op moderne weef- en breitechnieken van de textielindustrie. Daarnaast (42x vergroot) de binnenkant van een dergelijk kunstbloedvat uit Dacron-

vezels die geweven (boven) of gebreid (rechtsboven) zijn. De geweven structuur is wat stugger maar de bloeding door de mazen is direct na de vervanging gering. De gebreide structuur is soepeler maar de bloeding door de ma-

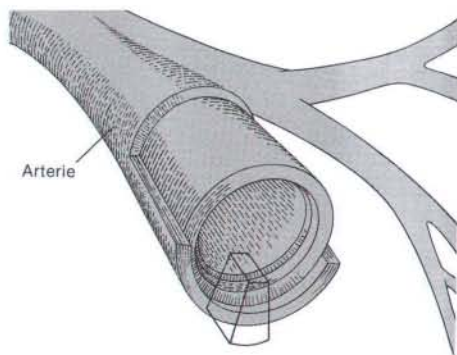


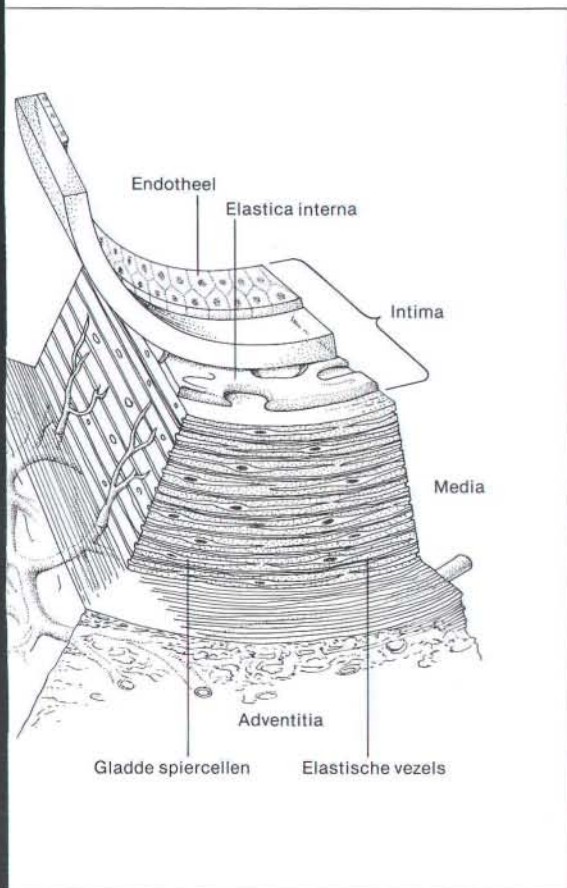
Fig. 1. De wand van een arterie is uit drie lagen opgebouwd nl. van binnen naar buiten, de *intima*, de *media* en de *adventitia*. In de intima en de adventitia liggen de cellen en vezels in de lengterichting van het vat, terwijl de cellen in de media in cirkels om het vat heen liggen. De intima regelt de uitwisseling van stoffen tussen het bloed en de vaatwand, de media zorgt voor de doorstroming van het bloed en de adventitia vormt de verbinding met het omringende weefsel. Een enkele laag van endotheelcellen vormt de begrenzing van de intima met het bloed. Daaronder ligt een laag van variabele dikte en samenstelling, die soms uit alleen bindweefselvezels be-

staat maar soms ook cellen bevat. Dit hangt af van het type arterie en de leeftijd (en geslacht) van de persoon. De intima wordt dikker en het aantal cellen neemt toe bij het ouder worden. Atherosclerose verandert de structuur van de intima. Een dun membraan van bindweefselvezels, de *elastica interna* scheidt de intima van de media. Deze laag van gladde spiercellen geeft de arteriën hun stevigheid, terwijl de elastinevezels de elasticiteit verzorgen. Daaromheen bevindt zich de derde laag, de adventitia, die uit bindweefsel bestaat. Hierin liggen de bloedvaten, die de buitenste lagen van de arterie van bloed voorzien.





zen is sterk. De ingroei van weefsel naderhand is bij de grotere mazen van de gebreide structuur beter dan die bij de gewezen structuur. Deze prothesen voldoen alleen bij vervanging van grotere slagaderen.



getracht de bloedvaten met behulp van glutaraldehyde te bewerken. Hierdoor worden weefsel-specifieke eiwitten (antigenen) zodanig veranderd dat deze niet meer weefsel-specifiek werken. Men slaagde er toentertijd nog niet in om met deze bewerking ook de normale elasticiteit van het bloedvat te behouden. Spoedig werden echter met succes kunstbloedvaten uit polymeervezels geïntroduceerd, waarbij met moderne weef- en breimachines uit teflon en dacronvezels 'woven' of 'knitted' soepele buizen werden gemaakt die als bloedvatvervanging konden dienen. Deze bloedvaten van kunstmateriaal die door het lichaam niet konden worden afgebroken, ondergingen geen vaatwandverzwakking zoals die bij de homografts plaatsvinden.

Doordat het kunstvat grofmazig is, zullen de mazen zich na implantatie vullen met bloed dat in contact met lichaamsvreemd materiaal stolt. Het bloedvat is dan na enige minuten lek dicht. Deze eerste interactie van het materiaal met het bloed wordt gevolgd door een weefselreactie waarbij cellen uit de omgeving in de mazen groeien, waardoor het bloedvat stevig vastgroeit aan de bloedvatranden waaraan het is ingehecht. Bovendien bekleden overgroeïende cellen de binnenkant van het vat met een gladde laag die doet denken aan de bekleddende cellaag van een natuurlijk bloedvat (dit is de endotheellaag, onderdeel van de *intima*) die daarom de *neo-intima* of *pseudo-intima* wordt genoemd.

Dit laatste wijst er al op dat men er niet zeker van is of aan deze cellen wel dezelfde functie als aan normale endotheelcellen kan worden toegekend. Door het werk van Vane en Moncada neemt men tegenwoordig aan dat normale endotheelcellen prostacycline kunnen produceren waardoor voorkomen wordt dat bloedplaatjes bij contact met de vaatwand geactiveerd worden. Juist deze activatie in combinatie met afzetting van onverzadigde vetzuren in de vaatwand kan leiden tot atherosclerotische afwijkingen. Aangezien in de pseudo-intima van deze kunstvaten na enkele jaren inderdaad atherosclerotische afwijkingen optreden, mag men wellicht afleiden dat de pseudo-intima of neo-intima niet normaal functioneert.

Het feit dat de 'buis'-fabricage van synthetische vezels minder ideaal was voor bloedvatvervanging bleek echter pas toen men poogde



vaten van steeds kleiner kaliber te vervangen. Door de lage stroomsnelheden in kleine bloedvaten zal stolling in en over de mazen aan de binnenkant van het vat een dikke laag stolsel vormen en een klein vat snel afsluiten.

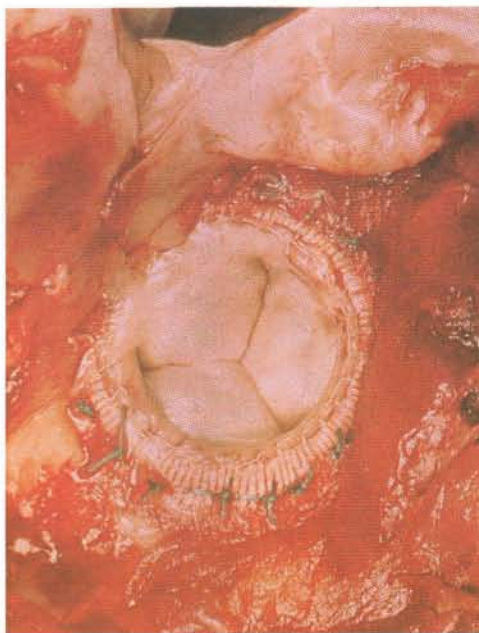
Een belangrijke stap voorwaarts werd bereikt met de introductie van een nieuw technisch procedé voor teflon waarmee een buisvorm 'gegoten' kan worden, met in plaats van ruwe mazen, een gladde binnenkant met microporiën (30 μm) waardoor in- en overgroei van weefsel mogelijk blijft. De bloedstolling blijft hierbij beperkt tot de microporiën waardoor er zich aan de binnenkant slechts een dunne laag vormt waarin later ingroei van weefsel kan plaatsvinden. Met dit materiaal werden de grenzen verlegd: afgesloten bloedvaten van klein kaliber, die niet met kunstbloedvaten van de eerder genoemde produktiemethode konden worden vervangen, waren nu wel met succes te vervangen.

Toch werden ook de beperkingen van dit materiaal spoedig duidelijk. Als het gebruikt wordt ter vervanging van bloedvaten over een grotere lengte, waarbij bijv. het heup- en kniegewricht moest worden overbrugd, treden er 'knikken' op. Het gevolg hiervan is, dat de stromingsverhoudingen, en daardoor de interactie van bloedplaatjes met het kunstmateriaal en/of pseudo-intima, zo ongunstig worden dat er ter plaatse afwijkingen optreden die een afsluiting tot gevolg hebben. Het is op dit punt dat de mogelijkheden van de eerder genoemde homografts weer werden opgenomen, omdat de natuurlijke bloedvaten door hun elastische eigenschappen het knikken voorkomen.

Linksboven: De afwerking van een machinaal vervaardigde bifurcatie-prothese moet nog steeds zorgvuldig met de hand geschieden.

Boven: Röntgenfoto van het kniegewricht met contrastvloeistof in de slagaderen. Voor de operatie (links): afsluiting bloedvat (bovenaan). Na de operatie (rechts): overbrugging met een kunstbloedvat. Deze knikt echter (pijl) in het kniegewricht.

Onder: Een uit varkens genomen driebladige hartklep, geprepareerd en gemonteerd op een uit kunstmateriaal samengestelde ring die net is geïmplantéerd. De kans op thrombusvorming is hierbij gering.



Kunstmatig of biologisch

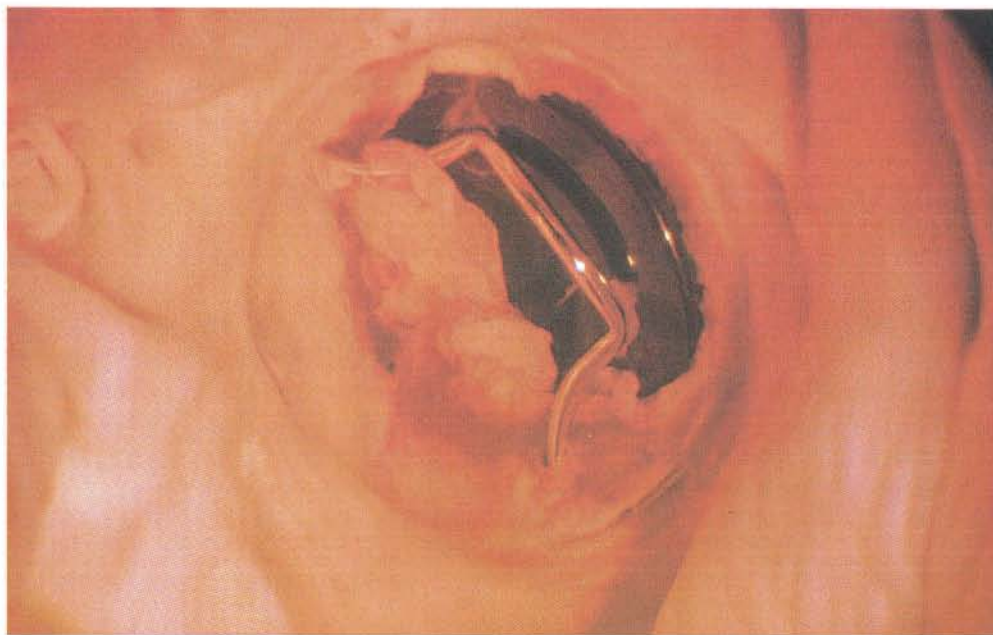
Ondertussen had zich op het gebied van de hartkleppen een ontwikkeling voorgedaan waarbij meer en meer de voordelen van biologisch weefsel boven kunstmateriaal werden herkend, met name wat betreft de interactie met bloedplaatjes. Men moet zich realiseren dat hartkleppen van kunstmateriaal altijd enige interactie geven met bloedplaatjes, waardoor de patiënt een trombosevorming op de hartklep kan krijgen. Een dergelijke patiënt zal levenslang medicijnen moeten nemen om deze stolling tegen te gaan, met alle ongemakken van dien. De dosering wordt hier in Nederland en België door goed georganiseerde thrombosediensten regelmatig aangepast, wat in andere landen waar geen aparte thrombosediensten bestaan veel moeilijker is. Bij het gebruik van biologische kleppen hoeven geen of in ieder geval slechts kortdurend medicijnen tegen de bloedstolling gegeven te worden. Het weefsel moet dan wel bewerkt worden zodat het geen afstoting veroorzaakt, en zal aan ho-

ge eisen van behoud van de mechanische kwaliteiten moeten voldoen.

Bij deze bewerkingstechnieken gebruikt men fixatievloeistoffen die de eiwitmoleculen van het weefsel aan elkaar verbinden, 'crosslinken'. Hierbij wordt enerzijds de antigeenstructuur veranderd, waardoor de uitstotingsreactie wordt verminderd of niet meer plaatsvindt. Anderzijds zullen de eiwitten nu niet meer in het biologische proces van veranderingen, afbraak en opbouw betrokken worden, maar gefixeerd ('dood') materiaal worden. Dit betekent dat het weefsel aan het gewone proces van materiaalmoetheid is blootgesteld en niet zoals levend weefsel steeds weer door nieuwe cellen wordt vervangen. Het belangrijkste doel van deze bewerkingstechnieken, die in principe dezelfde zijn als die van leerbewerking, is de elastische eigenschappen en treksterkte van het bloedvat maximaal te behouden zodat het 'levenslang' meegaat. Nog ter discussie staat of dit zo bewerkte materiaal inderdaad in het lichaam bestand is tegen afbraak en eventueel zou worden omgebouwd.

Onder: Een opname van een kunstklep na de dood van een patiënt vijf jaar na implantatie. De schotelvormige terugslagklep is voor meer dan de helft door een thrombusmassa overgroeid waardoor de doorstroming van

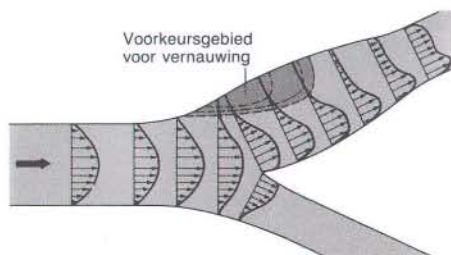
bloed sterk wordt verminderd. Een patiënt met een dergelijke afwijking zal meestal levenslang geneesmiddelen tegen deze thrombusvorming moeten gebruiken. (Foto: Lennart Nilsson © Boehringer Ingelheim, Alkmaar).



Snelheidsmetingen in bloedvaten

Lokale vernauwingen (stenoses) en afsluitingen (occlusies) van bloedvaten blijken voornamelijk voor te komen in de buurt van splitsingen van slagaders (bifurcaties). In dit verband moeten met name de splitsing van de halsslagader (carotis-bifurcatie) en de dijbeenslagader (femorale-bifurcatie) genoemd worden. In welke mate en waarom de stromingscondities in en rondom deze bifurcatie van invloed zijn op het ontstaan van vernauwingen is nog niet duidelijk. Wel is het bekend dat in het geval van beide genoemde bifurcaties het situaties betreft waarin beide takken geheel verschillende stromingsweerstand hebben als gevolg van verschillende anatomische condities. Tevens is er verschil in functie. Zo voorziet de ene tak van de gemeenschappelijke halsslagader (carotis interna) voornamelijk de hersenen zelf van bloed terwijl de andere tak (carotis externa) voornamelijk de bloedvoorziening van het aangezicht verzorgt.

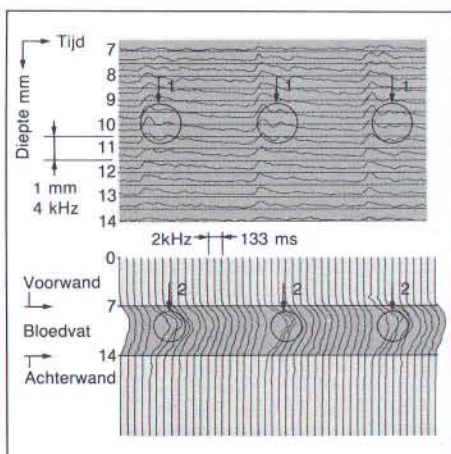
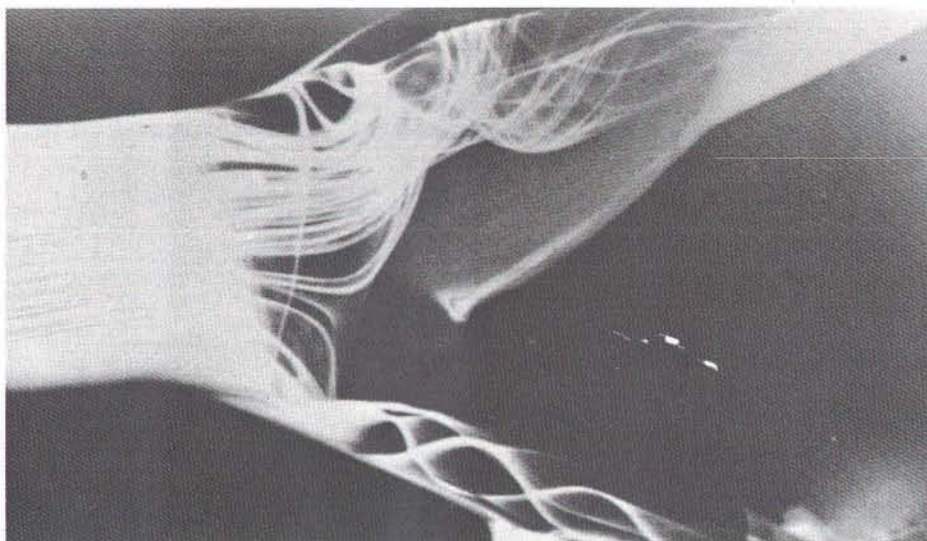
Op een splitsing van een slagader zal de bloedstroom zich verdelen over beide takken. Hierdoor zal de snelheidsverdeling (fig. I-1) in het vlak van de splitsing over de dwarsdoorsnede van beide takken scheef zijn. Bovendien zal het bloed van de buitenbocht langs de buitenkant van het bloedvat naar de binnenbocht stromen. In combinatie met de voorwaartse stroming van het bloed geeft dit lokaal een spiraalvormig stromingsgedrag. Dit verschijnsel is aangetoond in een model van de splitsing van de halsslagader (carotis-bifurcatie) waarin het stromingsgedrag gevisualiseerd is door het injecteren van inkt in de stromingsvloei. Uit deze modelstudies blijkt onder meer dat in de binnenbocht een gebied kan optreden waarin nagenoeg geen stroming optreedt. Of deze verschijnselen in werkelijkheid op dezelfde manier en in dezelfde mate optreden is moeilijk na te gaan.



In principe bieden gepulste Dopplersystemen de mogelijkheid de snelheid van het bloed in een klein meetvolume als functie van de tijd te meten. Dopplersystemen berusten op het principe dat deeltjes (in dit geval de rode bloedcellen) die ten opzichte van een geluidsbron bewegen een frequentieverandering van het geluid veroorzaken die evenredig is met de snelheid van de deeltjes. Dit zogenaamde Dopplereffect kan men ook waarnemen bij een overweg waar een naderende trein een geluid met een hogere frequentie veroorzaakt dan een wegrijdende trein. Door deze frequentieverandering te meten krijgt men dus een maat voor de snelheid.

Om een indruk te krijgen van de snelheidsverdeling over de dwarsdoorsnede van een bloedvat moet men beschikken over een gepulst Dopplersysteem dat tegelijkertijd in een groot aantal naast elkaar gelegen meetvolumes de snelheid meet. De afmetingen (in de orde van 1 mm³) van het meetvolume moeten klein zijn ten opzichte van de doorsnede van het onderzochte bloedvat (diameter halsslagader in de orde van 7 mm). Een dergelijk systeem is onlangs door de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht ontwikkeld. Fig. I-2b toont het snelheidsprofiel zoals dit vlak na een vernauwing in de gemeenschappelijke halsslagader is opgenomen. Op de verticale as staat de diepte (0-32 mm) aangegeven terwijl op de horizontale as de tijd staat. De plaats van de voor- en achterwand van de halsslagader is in de figuur aangegeven. De snelheidsverdeling is gegeven in intervallen van 60ms, waarbij de horizontale uitwijking in iedere registratie de snelheid (op arbitraire schaal) aangeeft (de snelheid buiten het bloedvat is nul). Het betreft hier drie hartcycli waarbij opvalt dat met name in het begin van de hartcyclus het snelheidsprofiel scheef is (zie pijl 2). Dit wijst erop dat de vernauwing

Links: Fig I-1. De snelheidsverdeling over de dwarsdoorsnede van de carotis-bifurcatie. De pijlen geven de grootte en richting van de snelheid aan. Na de splitsing is de verdeling scheef terwijl aan de binnenbocht gebieden optreden met weinig of geen stroming.



Boven: Visualisatie door middel van inkt van de stroming in een model van de splitsing van de halsslagader. Na de splitsing treedt er een gecompliceerde snelheidsverdeling op.

Fig. 1-2: De snelheidsverdeling als functie van plaats en tijd zoals geregistreerd met een gepulst Dopplersysteem vlak na een vernauwing in de gemeenschappelijke halsslagader. Fig. 2a geeft de snelheid op 16 plaatsen in het bloedvat op een onderlinge afstand van 0,5 mm terwijl in fig. 2b de snelheidsverdeling staat weergegeven tot een diepte van 32 mm gerekend vanaf de huid op verschillende momenten in de hartcyclus (intervallen van 60 ms). Beide figuren zijn direct met elkaar vergelijkbaar (gebaseerd op dezelfde registratie). Uit fig. 2a blijkt dat de snelheid in het midden van het bloedvat (zie pijl 1) snel fluctueert wat aangeeft dat er een werveling passeert die lokaal de snelheid doet toe- en afnemen. In het begin van de hartcyclus (pijl 2 in fig. 2b) is het profiel scheef (de grootste snelheid treedt niet in het midden van het bloedvat op) doordat de vernauwing het bloed naar de voorwand van het bloedvat heeft verdrongen.

zich aan de verst gelegen wand (onderkant) bevindt. Treden er wervels op in de bloedstroom dan komen deze in de geregistreerde snelheidsverdeling naar voren als kortstondige fluctuaties in de lokale snelheid als functie van de tijd. Fig. 1-2a toont de snelheid als functie van de tijd (fig. 1-2a en 1-2b zijn gebaseerd op dezelfde registratie) waaruit blijkt dat in dit geval met name mid-

den in het bloedvat de genoemde fluctuaties (pijl 1) optreden.

Om deze verschijnselen te kunnen kwantificeren zal er nader onderzoek nodig zijn. Dit onderzoek is tevens van belang om na te gaan welke invloed de wijze van aanhechting en het materiaal van een kunstbloedvat heeft op de levensvatbaarheid van een kunstbloedvat.

Dr. A.P.G. Hoeks
Rijksuniversiteit Limburg

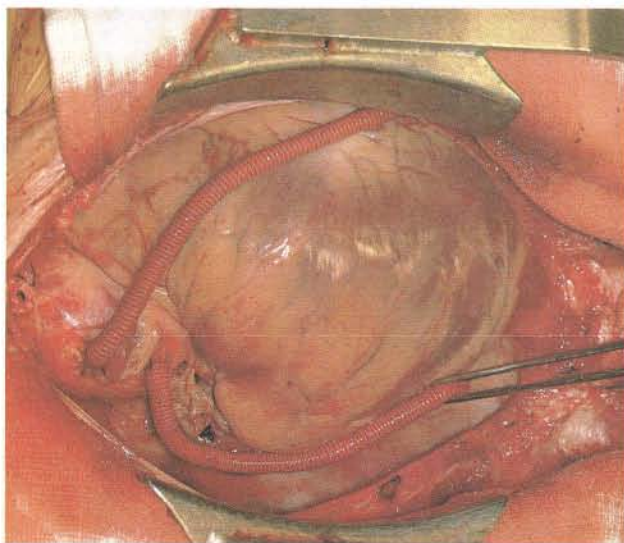
De bewerkingstechnieken van biologisch weefsel zijn in de loop van de jaren zo sterk verbeterd dat aan de hoge eisen van mechanische kwaliteit voldaan kan worden. Van deze technieken heeft men gebruik gemaakt om nu ook vaatprothesen uit navelstrengvaten te maken. Deze vaten bezitten dezelfde elastische eigenschappen als natuurlijke bloedvaten. De navelstrengvaten zijn op dit moment sterk in opmars voor de vervanging van kleine tot zeer kleine bloedvaten. Er is dus een situatie bereikt waarbij een biologisch orgaan met behoud van al zijn mechanische eigenschappen met behulp van een bewerkingsproces - polymerisatie - tot een kunstmateriaal is geworden.

Zijn we hierbij nu aan het eind van de ontwikkeling gekomen die orgaantransplantatie en kunstorganen verenigt? Nee, want er kleven nog problemen aan dit biologisch materiaal. Door de polymerisatie is het biologisch materiaal een buis dood materiaal geworden dat niet door weefsel kan worden vervangen en waar ook geen natuurlijk weefsel in of over kan groeien, zodat er zich nooit een functionele endotheellaag kan ontwikkelen. De vraag is of dit in de praktijk belangrijk is. Nu is het zo dat naarmate er een betere afstemming plaatsvindt tussen de interacties, de afwijkingen geleidelijker en later optreden waardoor de oorzaken minder duidelijk worden. De verdere uiteenzetting zal daarom deels speculatief zijn.

Intima-proliferatie

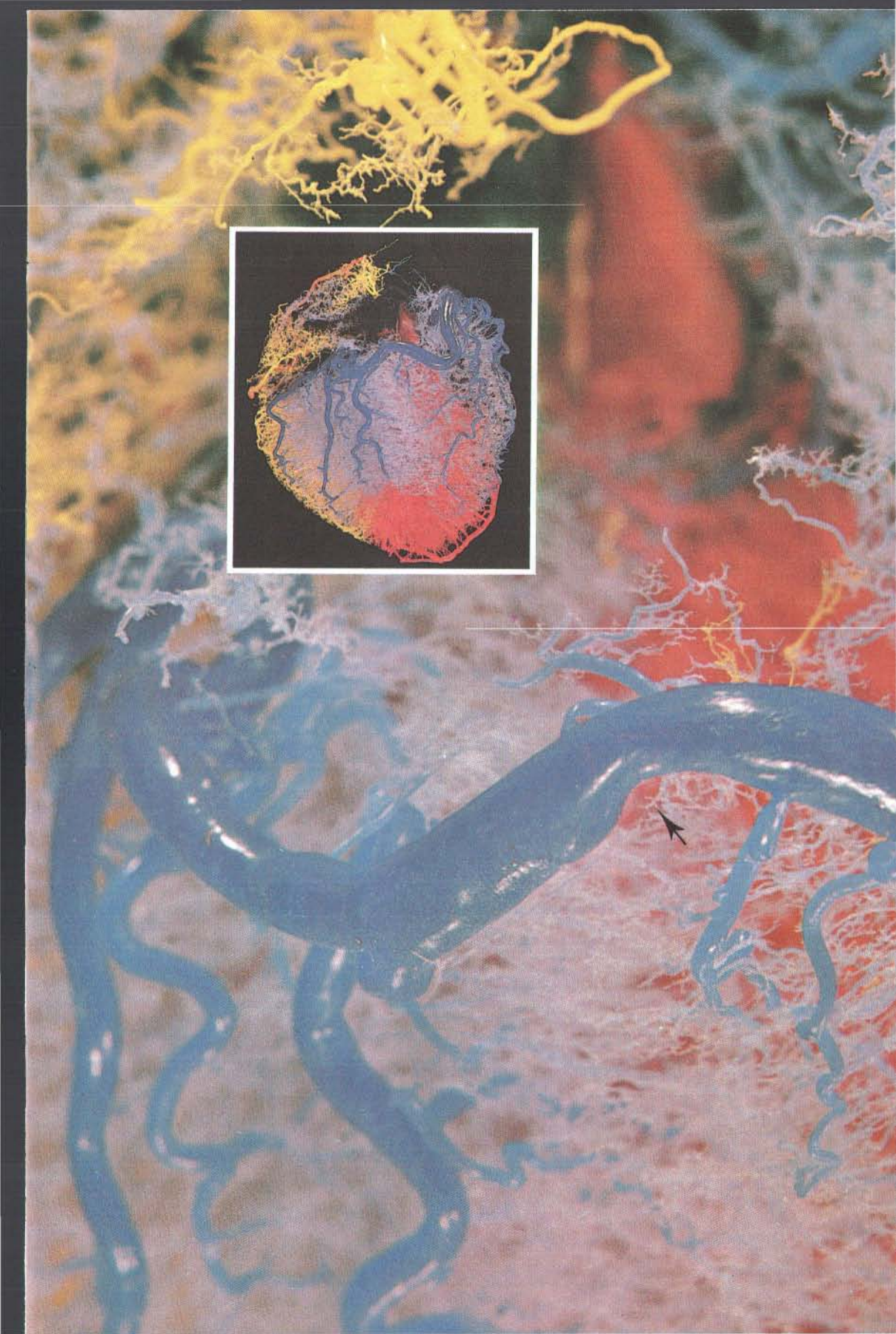
Het is bekend dat afsluitingen niet alleen op basis van thrombotische processen, zoals reeds beschreven, maar ook door *woekeringen* van cellen in de vaatwand kunnen ontstaan (intima-proliferatie) waardoor vooral vaten met een kleine opening afgesloten kunnen worden. Dit wordt bijv. regelmatig gezien enige tijd na kransslagaderoperaties (zgn. bypass-operaties), waarbij de eigen aderen uit de benen worden gebruikt om een omleiding van de bloedstroom te maken vanuit de hoofdslagader, die direct uit het hart komt, tot voorbij de afsluiting van de kransslagader van het hart. Hierdoor krijgt het achterliggende spierweefsel bij inspanning weer voldoende bloed toegevoerd.

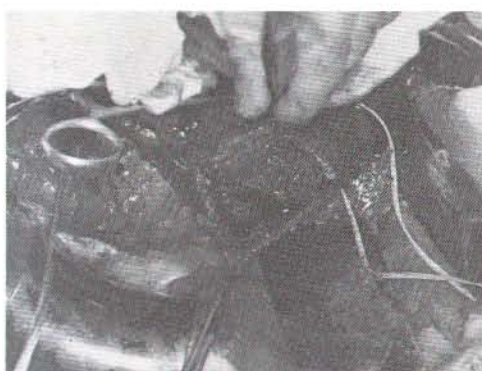
Wij hebben hierbij ogenschijnlijk de meest ideale situatie: een biologisch bloedvat van eigen weefsel dat dus niet bewerkt hoeft te worden en niet wordt uitgestoten. Wat gebeurt er echter in een aantal gevallen: er treedt een intima-proliferatie op dicht bij de aanhechting van de ader aan de kransslagader, waardoor de doorstroomopening vernauwt. Deze intima-proliferatie wordt ook in het eerder genoemde microporeuze kunstmateriaal gezien, bij vervanging van bloedvaten van klein kaliber en voornamelijk op de aanhechtingsplaats. Dit wordt verklaard door het feit dat bij iedere



Links: Bypass-operatie, waarbij twee kunstbloedvaten zijn ingehecht in de hoofdslagader; daarvandaan gaan ze naar twee verschillende kransslagaderen die beide stroomopwaarts van de plaats van de tweede inhechting ernstig zijn vernauwd. Via deze omweg (bypass) wordt de hartspier weer voldoende gevoed.

Rechts: De kransslagader kan men uitprepareren door een kunststof in te spuiten en het weefsel daarna op te lossen; alleen de kunststof blijft dan over. Blauw: de rechter kransslagader met vertakkingen; rood en geel: de linker kransslagader. In de rechter kransslagader bevindt zich een vernauwing. Inzet: overzicht van de achter (rug)-zijde van hetzelfde hart.





hartslag de bloedstroom in pulsen door de bloedvaten wordt gestuwd, waarbij het bloedvat door zijn elasticiteit steeds uitzet. Het kunstbloedvat is niet elastisch en kan dus niet gelijktijdig uitzetten. Op de aanhechtingsplaats van het 'normale bloedvat' met het kunstbloedvat treedt dus bij iedere puls van de bloedstroom een relatieve vernauwing op, waardoor *wervelingen* in de bloedstroom ontstaan. Door deze wervelingen treden er tussen de bloedplaatjes en de wand van het kunstvat schuifkrachten op die de bloedplaatjes activeren. Bij deze activatie komen uit de bloedplaatjes stoffen vrij die de vaatwandcellen (intima) tot versterkte groei (proliferatie) kunnen

stimuleren. Het is duidelijk dat voor vervanging van een zo'n betrekkelijk eenvoudig orgaan als een bloedvat toch hogere functionele eisen gesteld moeten worden dan uitsluitend de eis van een buisvorm.

Polyurethaan

Door Lyman werd voor verbetering van de mechanische eigenschappen van kleinere bloedvaten, polyurethaan beproefd. Dit is een elastische kunststof die zeer sterk is en goede bloed-compatibele eigenschappen heeft. Het wordt onder meer gebruikt om de binnenkant van kunstharten van te maken; het type kunst-





hart dat recentelijk succesvol in een mens werd geïmplant. Ook ons laboratorium heeft polyurethaan als basismateriaal gebruikt om elastische bloedvaten van klein kaliber te maken, mét microporiën, zodat een normale endotheellaag aan de binnenkant kan overgroeien. Wij hebben hierbij gezocht naar de optimale grootte van de microporiën opdat door in- en overgroei snel een nieuwe bedekkende cellaag ontstaat.

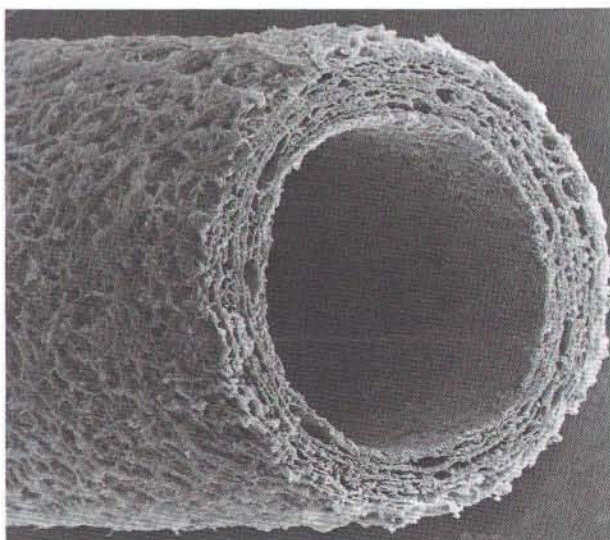
Het bleek dat bij grote poriën ($90\text{ }\mu\text{m}$) het bindweefsel (fibroblasten) snel in- en overgroeide maar dat dan de binnenlaag te dik werd, het lumen afsloot en de overliggende endotheellaag zich slecht ontwikkelde. Indien

daarentegen de poriën klein waren ($30\text{ }\mu\text{m}$) dan was de ingroei matig, maar de fibroblastlaag dun, terwijl het overliggende endotheel zich normaal ontwikkelde. Een oplossing werd gevonden door ons materiaal een *poriëngradiënt* te geven, groot aan de buitenzijde en klein aan de binnenzijde. Hierdoor wordt enerzijds een snelle ingroei van fibroblasten verkregen, terwijl anderzijds de overgroeide fibroblastenlaag dun blijft waarover de bedekkende endotheellaag zich dan weer goed kan ontwikkelen. Hoewel we met dit materiaal technisch zouden kunnen voldoen aan de eisen die wij aan een kunstbloedvat zouden willen stellen, n.l. de juiste elastische karakteristieken met de mogelijkheid om iedere gewenste poriëngradiënt te maken, bleef er nog een belangrijk probleem over: de veranderingen die het bloedvat mechanisch zou ondergaan bij het ingroeien van weefsel. Dit weefsel bestaat uit bindweefselcellen (fibroblasten) die, zoals bij elke wondgenezing, in een samentrekkend, weinig rekbaar, littekenweefsel veranderen. De eerst elastische buis wordt dan een nauwe starre bindweefselbuis. Een eerdere waarneming van anderen dat biologisch afbreekbare kunststoffen tot vervanging van functioneel natuurlijk weefsel kan leiden, bracht ons er toe een nieuw concept te beproeven, namelijk een kunstbloedvat maken uit een resorbeerbaar, elastisch en microporeus materiaal.

Fotoserie hierboven: Operatie voor een sterk uitgezette buikslagader. Geheel linksboven: Dit zgn. aneurysma is nog intact. Linksboven: het aneurysma is opengeknip en bevat een grote massa stolsels. Boven: het aneurysma is vervangen door een bifurcatie prothese.

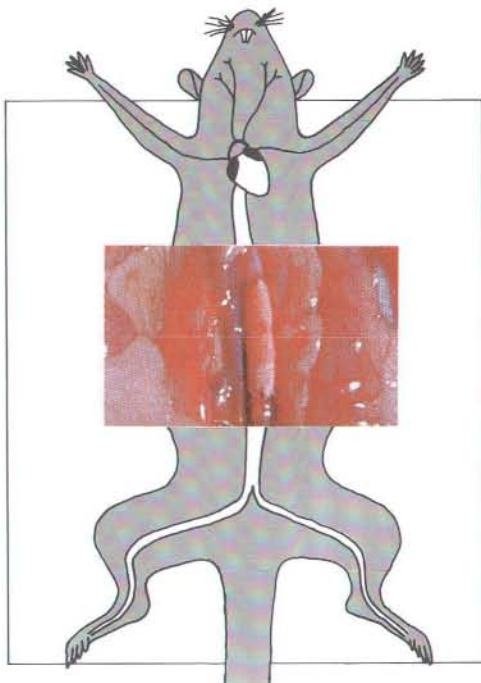
Links: De Groninger vaatprothese (in de hand van B. v.d. Ley) werd in het laboratorium van Prof. A.J. Pennings (tweede van links) vervaardigd door S. Gogolewski (rechts) en studenten experimentele chirurgie. Het materiaal bleek ook geschikt te zijn voor kunsthuid, zoals te zien op de hand van E. Lommen.

Rechts: De Groninger vaatprothese (20x vergroot), gemaakt uit een mengsel van polyurethaan en polymelkzuur.



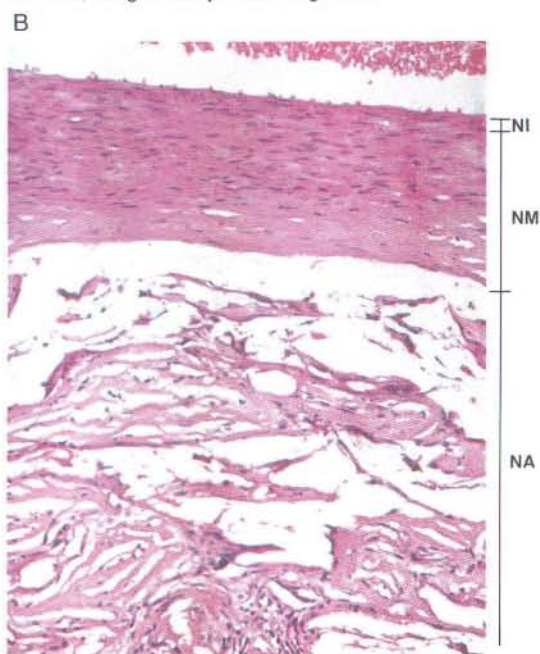
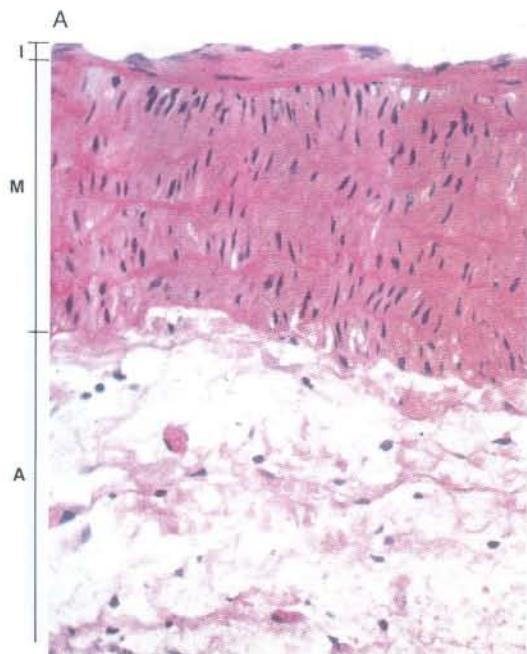
Een nieuw soort bloedvat

Dank zij de grote deskundigheid van Dr. S. Gogolewski, werkzaam op de Afdeling Polymerchemie van de R.U. Groningen, op het gebied van de resorbeerbare polyurethanen waren we in staat dergelijke kunstbloedvaten in proefdieren te beproeven. Bloedvaten van dit materiaal, met een diameter van 1,5 mm, werden met microchirurgische technieken in de grote buikslagader van ratten geïmplan-teerd. Alle bloedvaten bleven open en bij microscopisch onderzoek bleek dat het materiaal door ingroei van weefsel binnen enkele weken geleidelijk werd vervangen. Maar het meest interessante was dat de vaatwand eenzelfde ge-laagde opbouw ging vertonen als een normaal bloedvat: een dunne nieuwe intima van op en-dotheel lijkende cellen; een nieuwe adventitia aan de buitenkant, waarin bloedvaatjes het

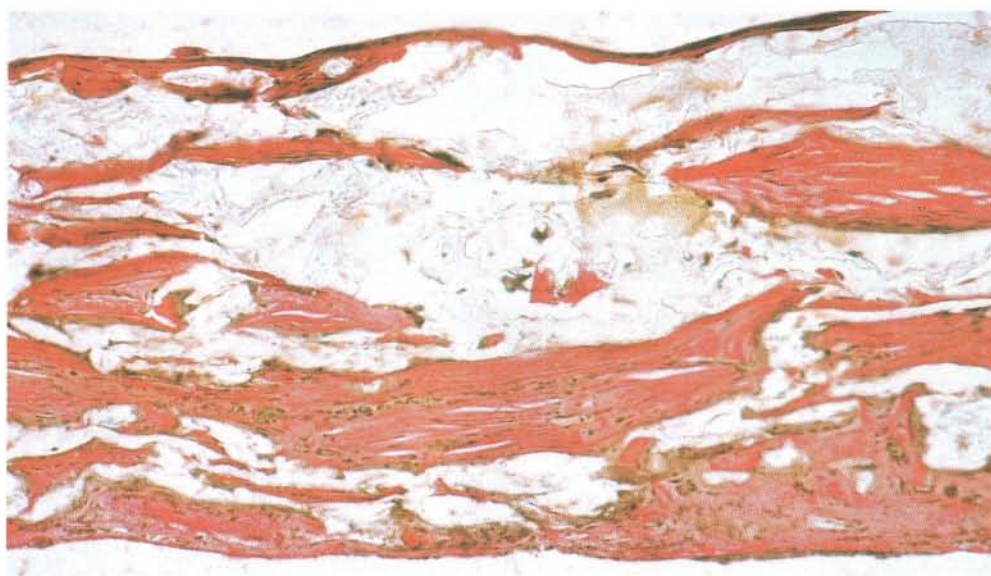


Boven: Foto genomen door de operatiemicroscoop, waarbij het op de vorige pagina getoonde kunstbloedvat met een inwendige diameter van 1,5 mm een stuk van gelijke lengte van de buikaorta van de rat vangt.

Rechtsboven: Een microscopische sectie (Verhoeff's kleuring, 200x vergroot) van een kunstbloedvat na drie weken implantatie. De witte partikels tussen het rood gekleurde ingegroeide weefsel zijn de resten van het kunstbloedvat, dat gedeeltelijk uiteen is gevallen.



3 maanden

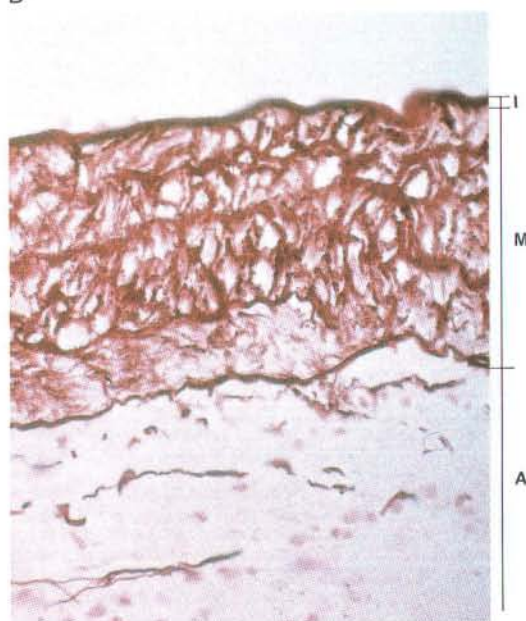
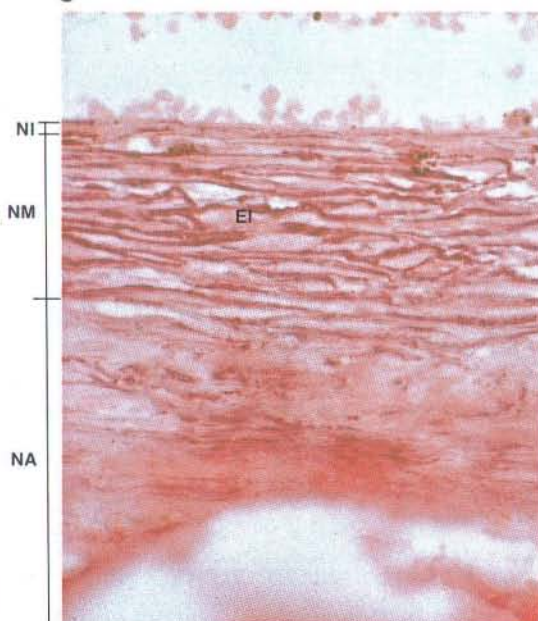


Foto's hieronder: A en D zijn microscopische secties (respectievelijk hematoxyline/eosine en orceïne-kleuring, 200x vergroot) van een normale buikslagader van een rat. B en C zijn gelijke microscopische secties met dezelfde resp. kleuringen van het kunstbloedvat na drie maanden implantatie, waarbij de biologische transformatie van het kunstbloedvat vrijwel volledig is. De witte partikels in B is het in aantal afgenomen kunstmateriaal dat verder is afgebroken vergeleken met de foto rechtsboven. Vergelijken met de normale opbouw van de vaatwand (A) is een

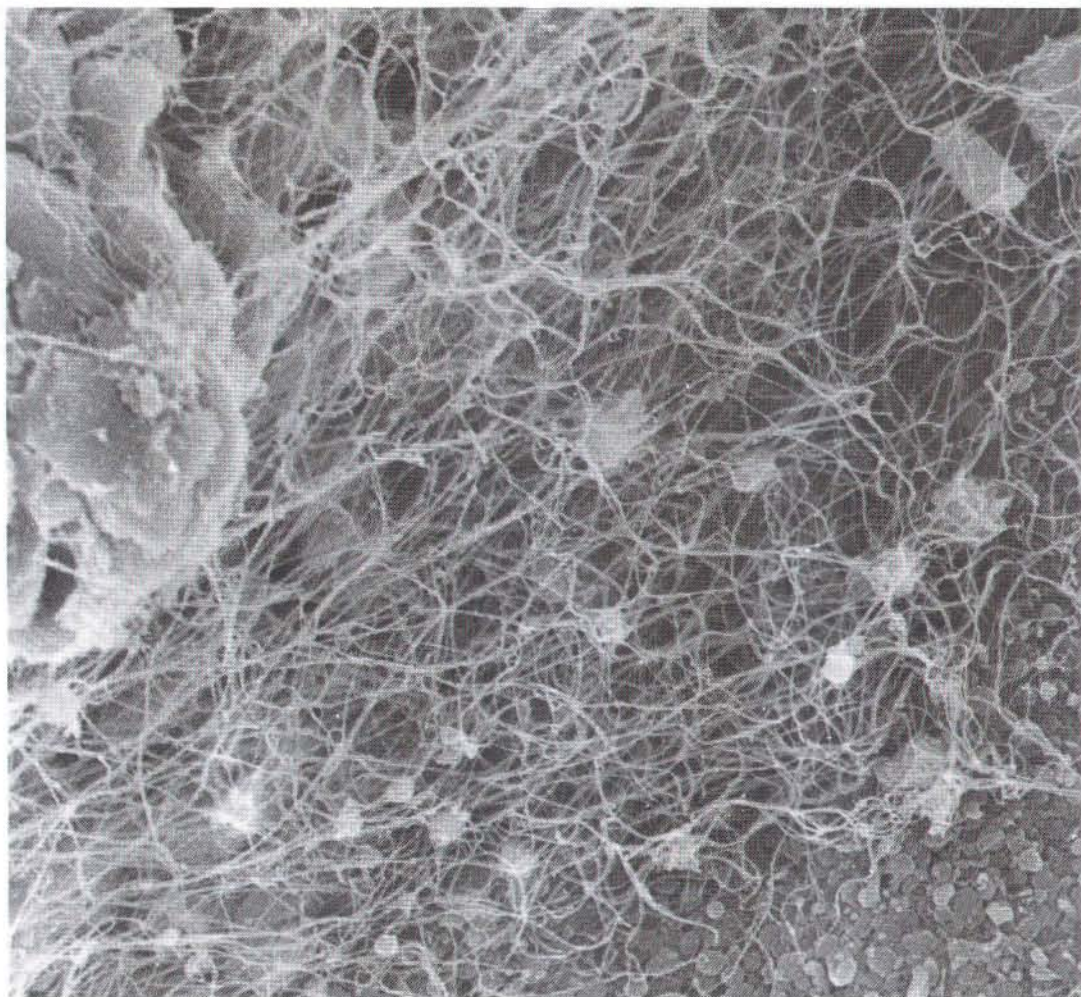
gelijkwaardige laag structuur ontstaan die we respectievelijk de nieuwe intima (NI), media (NM) en adventitia (NA) kunnen noemen. C laat met een speciale kleuring (orceïne) de elastinevezels (EI) zien die zich in de nieuwe media (NM) tussen de weefselcellen hebben gevormd. Ze liggen op een zelfde wijze gerangschikt als in de normale vaatwand (D): in concentrische gefenestreerde lagen die onderling weer met elastinevezels zijn verbonden.

C

D

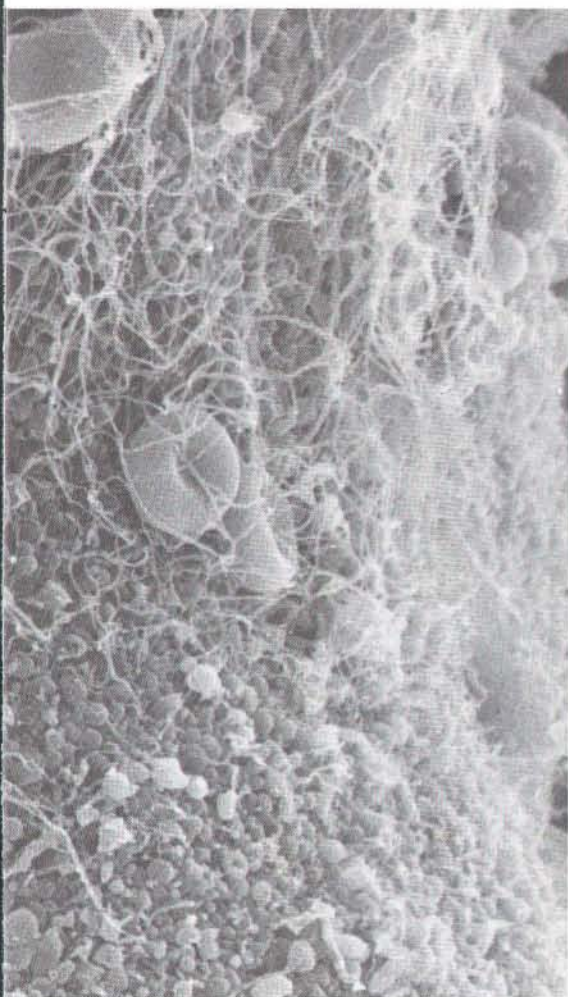


3 maanden



nieuwe materiaal ingroeiden en een nieuwe tussenliggende media van bindweefsel. Wat echter het belangrijkste was: deze media bevatten *elastine*, dat rondom de bindweefselcellen lag. Elastine is het materiaal dat in een normaal bloedvat de elastische eigenschappen bepaalt. Dit is een nieuwe waarneming, waaruit we afleiden dat, indien een kunstmateriaal een skeletconstructie heeft met de juiste functionele eigenschappen, er een biologische opbouw binnen dat skelet plaats vindt, waarbij het weefsel zich differentieert tot weefsel met functionele eigenschappen. Dit kan wellicht een doorbraak betekenen voor de constructie van nieuwe, vooral zeer kleine, bloedvaten.

Bovengenoemde bevinding wordt echter niet gezien wanneer zo'n bloedvat in de halsslager van een konijn wordt geplaatst. Deze vaten worden binnen korte tijd door een thrombus afgesloten. Een dergelijke thrombusvorming, die in het konijn relatief vaak optreedt, komt door twee processen op gang. Enerzijds door activatie van bloedplaatjes die in aanraking komen met het materiaal, hetgeen aanleiding geeft tot klontering van deze bloedplaatjes ter plaatse. Anderzijds door activatie van stollingseiwitten die als een soort cement (fibrine) de geklonterde bloedplaatjes goed vastzetten. Deze activatie van stollingseiwitten is te remmen met heparine. We hebben daarom hepari-



Het bleek inderdaad dat dit PGI_2 , aan materiaal gebonden, activatie van de bloedplaatjes door het materiaal kon voorkomen. De beperking van het natuurlijke PGI_2 is echter dat het zeer snel, in een paar minuten, wordt afgebroken en dat de werkingsduur dus kort is. Recent is echter een stabiel PGI_2 -derivaat gesynthetiseerd met dezelfde werking op de bloedplaatjes. Het zou veelbelovend kunnen zijn om dit stabiele derivaat te binden aan een kunstvat en zo te voorkomen dat bloedplaatjes geactiveerd worden. De volgende stap zal nu moeten zijn om dit PGI_2 -derivaat in combinatie met heparine te binden aan ons materiaal, om zodoende plaatjesactivatie en stolling te voorkomen. Het geleidelijke ingroeien, de vervanging door eigen weefsel met herstel van een normale elasticiteit en een goed functionerende endotheellaag zullen wellicht leiden tot een synthese waarbij het vervangende kunstorgaan langzamerhand verandert tot een biologisch orgaan. Of dit fascinerend perspectief het begin is van een ontwikkeling is die ook voor een meer gecompliceerd orgaan toe te passen zal zijn, ligt in de schoot van de toekomst verborgen.

Beginnende thrombusvorming op het oppervlak van de door ons gebruikte elastische vaatprothese, geïmplan-teerd in de halsslagader van een konijn, twee uur na im-plantatie. Het oppervlak is al bedekt met een netwerk van fibrinedraden en bloedplaatjes, waarin talrijke rode en ook witte bloedcellen gevangen zijn.

ne chemisch laten binden aan onze einge-maakte bloedvaten. Bij implantatie van dit be-werkte materiaal in konijnen bleek dat het bloedvat toch binnen enige tijd weer afgeslo-ten was, maar nu lag de thrombus van samen-geklonterde bloedplaatjes los in het bloedvat en zat niet vast aan de wand (adherentie), zoals in het onbewerkte kunstbloedvat. In 1976 is door Moncada, een medewerker van Vane, ontdekt dat vaatendothelcellen een stof, prostacycline (PGI_2) gemaand, produceren waardoor adherentie en activatie van plaatjes met de vaatwand worden voorkomen. Het na-tuurlijke PGI_2 kon worden geïsoleerd en als geneesmiddel worden beproefd.

Bronvermelding illustraties

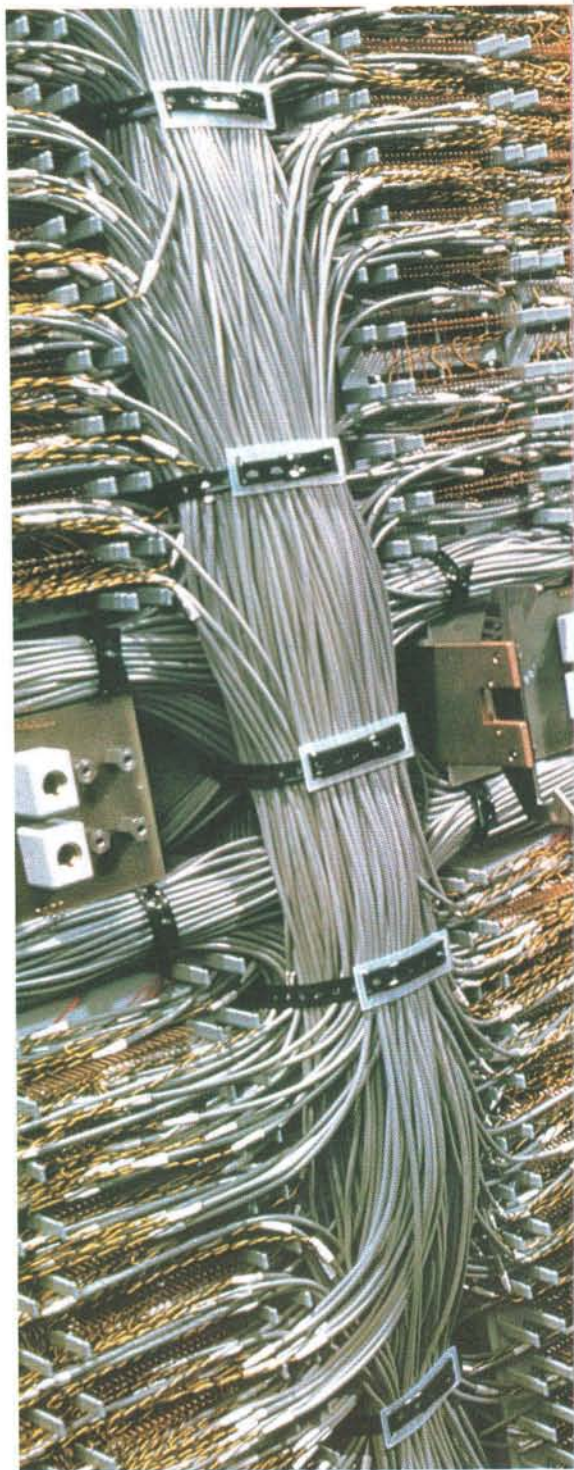
- H.A. Huysmans, Leiden: pag. 638 boven en 650.
 Laméris Instrumenten B.V., Utrecht: pag. 638 onder, 644 linksboven, 646 linksboven en rechtsonder.
 Mary Evans Picture Library, Londen: pag. 640.
 D. de Moulin, Nijmegen: pag. 641.
 Z. Dolinar, © Hoffmann-La Roche B.V., Bazel: pag. 642 onder.
 L.K. Widmer en P. Waibel, *Arteriële doorbloedingsstoornissen in de praktijk* (p. 50). Uitgave: Hoffmann-La Roche B.V. Bazel, 1975: pag. 642 boven.
 P. Breslau, Maastricht: pag. 643 en 646 rechtsboven.
 Bob Hope International Heart Research Institute, Seattle, Wash., V.S.: pag. 644 rechtsboven, 645 boven.
 F.M. Hecht, Heidelberg (Dld): pag. 651.
 Th. Theodorides, Utrecht: pag. 652-653 boven.
 Centrum Med. Elektronenmicroscopie, Groningen: pag. 656.
 Alle overige opnamen zijn afkomstig van de auteur.
-

J.T. van Leerdam, C.R. Perk
Philips' Telecommunicatie Industrie B.V.
Hilversum

In 0,134 seconde de wereld rond

In deze communicatie- en informatiemaatschappij is het gebruik van telefoon en telex onontbeerlijk. Daar zijn ook nog bijgekomen datatransmissie (computers die met elkaar 'spreken') en distributie van radio en TV. Dit alles verloopt via vaak verschillende openbare telecommunicatienetwerken, die op dit moment aangepast worden voor steeds snellere en betere berichtenverzending. Deze aanpassing voltrekt zich zowel op een hoog niveau (nieuwe computercentrales) als op laag niveau (glasvezels die bestaande abonneekabels vervangen). Omdat alle netwerken en systemen in wezen hetzelfde opgebouwd zijn, is men ook bezig dit alles te integreren in één groot wereldomvattend net (ISDN), waarlangs alle berichten in welke vorm dan ook verstuurd zullen worden.

Moderne computergestuurde centrales zijn uitgerust met vele geïntegreerde schakelingen (chips). Desondanks worden er nog kilometers kabels en draden in verwerkt.

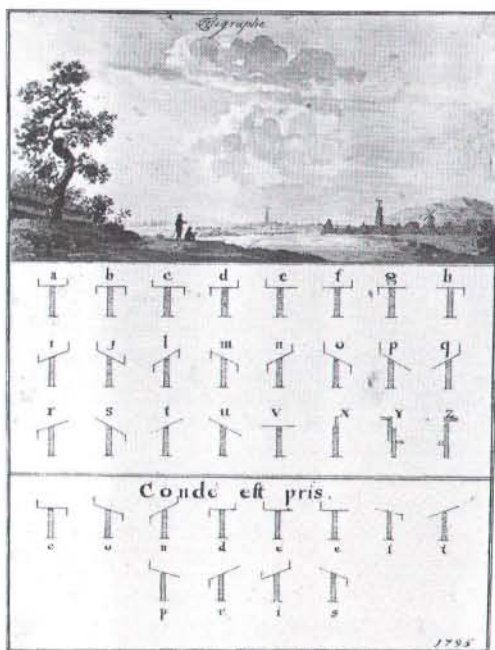


HET TELECOMMUNICATIENET



Inleiding

Om enig idee te krijgen hoe de *openbare* telecommunicatienetwerken zich tot hun huidige complexe vorm hebben kunnen ontwikkelen, zullen we in dit artikel de netwerken van het telefoon- en telexsysteem onder de loep nemen. Allereerst zullen we de doelstelling van die systemen belichten en vervolgens bouwen we het netwerk vanuit zijn eenvoudigste vormen op. Dan zal blijken dat de netwerkconcepten die hier besproken worden, volledig hetzelfde zijn voor zowel de posterijen en telegrafie als voor radio- en TV-distributiesystemen. Dit zijn echter éénrichtingssystemen, terwijl bij telefonie en telex sprake is van verkeer in beide richtingen, hoewel dit verkeer soms niet tegelijk in beide richtingen kan plaatsvinden.



Boven: In 1794 ontwierp Claude Chappe de semafoor. Met deze optische telegraaf konden in negen minuten 50 kilometer worden overbrugd. Het semafoornet vormde het eerste openbare telecommunicatienetwerk.

Rechts: De uitvinding in 1837 van het morsetoestel door Samuel Morse zorgde voor de ondergang van de semafoornetwerken. In 1866 was de eerste transatlantische kabel een feit. Op de foto een telexcentrale uit die tijd.

Communicatie

Het begrip communicatie wordt weleens spottend gedefinieerd als 'het zo dicht mogelijk langs elkaar heen praten'. Helaas zit er een element van waarheid in deze definitie, omdat het juist mensen zijn die met elkaar praten. Ter verduidelijking splitsen we het communicatieproces in: het verzenden van een bericht; controleren of het bericht angekommen is; en of het begrepen is, zoals de verzender dat bedoeld had. Als we bij een bericht denken aan spraak, een brief of een telegram, dan zal iedereen zich realiseren dat de communicatie meestal onvolledig is. Vaak controleren we nog wel of het bericht angekommen is maar slechts weinig mensen zullen de tijd of moeite nemen om te controleren of de inhoud ook begrepen is. Bij grotere afstanden is er nog het



extra probleem dat er een tijdsvertraging kan ontstaan tussen verzenden en controles; bijv. bij een brief, telex of telegram.

Een ander probleem dat bij telecommunicatie ontstaat, is dat de berichten hoe langer hoe beperkter en abstracter worden. Bij een vis-à-vis gesprek speelt niet alleen de spraak, maar ook de houding, gebaren en gelaatsuitdrukking een rol om een bericht over te brengen en te kunnen controleren. Bij telefonie blijven daar alleen de spraak en geluiden over. Dit is een beperking waar elke telefoongebruiker inmiddels aan gewend is geraakt. Vaak realiseren we ons niet dat we die andere middelen toch nog wel gebruiken zonder dat die echter overkomen. Doordat we dus de houding en uitdrukking van de ontvanger niet meer kunnen zien, is een belangrijke controlemogelijkheid verdwenen.

Bij brieven, telexen en telegrammen wordt het bericht vertaald in letters. Met deze abstractie zijn we de toch al beperkte spraakmogelijkheden, zoals intonatie en stemverheffing, ook nog kwijtgeraakt. Bij datatransmissie tenslotte wordt de inhoud bovendien gecodeerd, zodat alleen de verzender en hopelijk ook de ontvanger de inhoud kunnen begrijpen. We zijn geneigd te denken dat de ontvanger die data vanzelfsprekend kan interpreteren. Als echter de data op het verkeerde tijdstip of gedeeltelijk aankomen, door welke oorzaak dan ook, dan is juiste interpretatie meestal niet meer mogelijk.

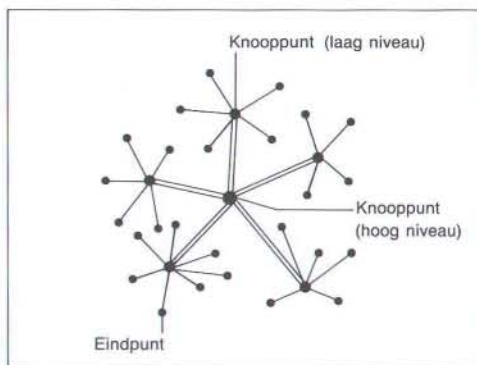
Kortom, de openbare telecommunicatie behelst het berichtentransport en kan zorgen voor de terugmelding dat een bericht is aangekomen. De verbinding moet het berichtenverkeer in beide richtingen kunnen verwerken.



Opbouw van het netwerk

Het berichtentransport vindt plaats door middel van verbindingen van eindpunt tot eindpunt via één of meer knooppunten. In het algemeen onderscheiden we maasnetwerken, ringnetwerken, sternnetwerken en allerlei mengvormen hiervan (zie tabel 1). Om een idee te krijgen van de eigenschappen van deze basistypen zijn hierin enige fundamentele kenmerken vergeleken, waaronder het aantal knooppunten, schakelementen, circuits en verbindingen. De verbinding loopt van eindpunt tot eindpunt via de tussenliggende knooppunten. De deelverbindingen tussen eindpunten en knooppunten en tussen de knooppunten onderling zijn de circuits.

Een netwerk moet kunnen functioneren zonder blokkeringskans; dat wil zeggen dat, als twee eindpunten nog vrij zijn, er een verbinding daartussen tot stand gebracht moet kunnen worden. Daarom mogen de knooppunten niet blokkeren. Maatgevend daarvoor is het aantal schakelementen en circuits. Er moeten voldoende circuits zijn om het maximum aantal verbindingen gelijktijdig mogelijk te maken. Bij het maas- en het ringnetwerk moet eigenlijk elk *eindpunt* kunnen schakelen.



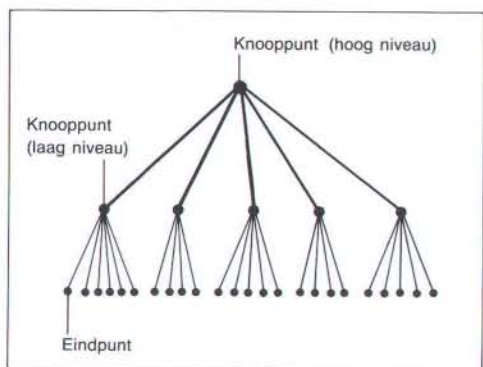
We spreken daarom liever van een gecombineerd eind- en knooppunt, zodat de schakelfunctie alleen aan de *knooppunten* voorbehouden blijft.

Voor de toepassing van een bepaald netwerktype gelden de volgende criteria: economische motieven, blokkeringskans en uitwijkmogelijkheden. Uit economische overwegingen zal men het aantal circuits, die in openbare netwerken het duurst zijn, en het aantal schakelementen zo klein mogelijk houden. We kunnen deze aantallen laag houden omdat tus-

TABEL 1. Fundamentele kenmerken van netwerken.

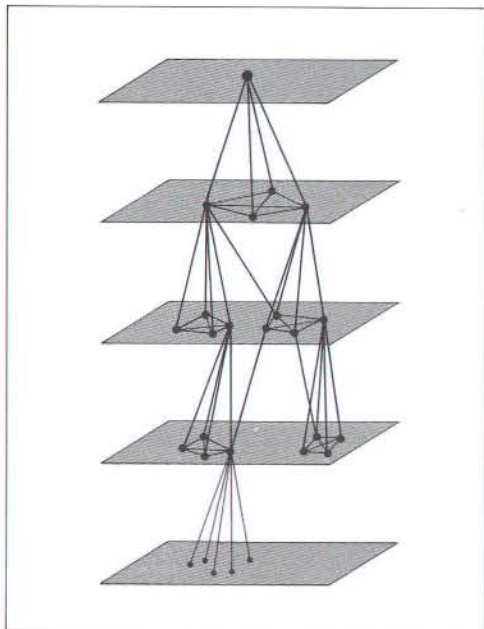
Eindpunten	Maximum verbindingen	Netwerk	Knooppunten	Schakelementen/ knooppunt	Schakelementen	Circuits	Circuits/ verbinding	Schema
3	1	Ster	1	3	3	3	2	
		Maas	3	2	6	3	1	
		Ring	3	1	3	3	1 - 2	
4	2	Ster	1	6	6	4	2	
		Maas	4	3	12	6	1	
		Ring	4	2	8	8	1 - 3	
5	2	Ster	1	10	10	5	2	
		Maas	5	4	20	10	1	
		Ring	5	2	10	10	1 - 4	
6	3	Ster	1	15	15	6	2	
		Maas	6	5	30	15	1	
		Ring	6	3	18	18	1 - 5	
n	[n/2]	Ster	1	$n(n-1)/2$	$n(n-1)/2$	n	2	
		Maas	n	n-1	$n(n-1)$	$n(n-1)/2$	1	
		Ring	n	[n/2]	$n[n/2]$	$n[n/2]$	1 - n-1	

[n/2] betekent n/2 naar beneden afgerond op gehele getallen.



Boven: Fig. 1. Een communicatienetwerk wordt opgebouwd uit eindstations, centrales (knooppunten) en de onderlinge verbindingen tussen deze elementen. In het sternetwerk wordt het verkeer afgehandeld in knooppunten, die niet onderling met alle andere knooppunten zijn verbonden. Het nadeel van dergelijke netwerken is de kwetsbaarheid. Indien een knooppunt uitvalt zijn geen alternatieve routes voorhanden.

Onder: Fig. 2. Om de kwetsbaarheid van het netwerk te verminderen maakt men veelal gebruik van maasnetwerken met meerdere niveaus. Daarbij worden de verschillende knooppunten alle onderling gekoppeld, waardoor de taak van een centrale die uitvalt kan worden overgenomen door een andere.



sen eindpunten slechts incidenteel berichten-verkeer over een bepaalde verbinding plaatsvindt. In de openbare telefonie is de bezettingsgraad van de abonneeverbinding in de piekuren maar 10 tot 20 procent.

Door nu een aantal van deze abonneeverbindingen in een knooppunt samen te brengen kunnen we de bezettingsgraad in de doorgaande verbindingen opvoeren tot de gewenste bezettingsgraad. In openbare netwerken is de bezettingsgraad van de verbindingen tussen knooppunten 70 tot 80 procent. De kans op blokkering is nu wel groter, omdat in het knooppunt de doorgaande lijnen bijna allemaal bezet zijn. De blokkeringskans is in openbare netten berekend op 0,5 tot 1 procent tijdens piekuren en wordt bepaald door het aantal circuits en schakelementen dat voor het berichtenverkeer beschikbaar is door het hele netwerk.

In de tabel zijn we uitgegaan van basisnetwerken zonder blokkeringskans. Op grond van de voorgaande overwegingen ontstaat dan een hiërarchisch sternetwerk met twee niveaus (zie fig. 1). De laagste niveau knooppunten concentreren het verkeer en het hoogste niveau knooppunt schakelt tussen de knooppunten onderling. Een onoverkomelijk nadeel in deze opzet is echter dat, als het centrale knooppunt uitvalt, er geen enkele uitwijkmogelijkheid is om de verbinding via andere knooppunten tot stand te brengen. Bovendien is zo'n centraal knooppunt, dat bij 100 000 abonnees al gauw 10 miljoen schakelementen in zich bergt, in de praktijk niet te realiseren. Vandaar dat we in openbare netwerken een hiërarchische structuur tegenkomen die bestaat uit meerdere niveaus met maasnetwerken tussen de knooppunten op één niveau en met de knooppunten op het hogere niveau (zie fig. 2).

Met deze opbouw van het netwerk zijn we er van uit gegaan dat de kostenoverwegingen het belangrijkste zijn. Maar er bestaan wel degelijk netwerken, waarbij bijvoorbeeld de beschikbaarheid van doorslaggevende betekenis is. Het SITA netwerk (zie tabel 2) van de luchtvaartmaatschappijen is een maasnetwerk, zodat berichten (indien noodzakelijk) via een omweg toch hun bestemming kunnen blijven bereiken. Bovendien wordt het aantal circuits niet volledig belast zodat het nemen van parallel routes mogelijk is onder alle omstandigheden.

Uitvoering van het netwerk

Hoewel netwerken wat structuur betreft dus erg op elkaar lijken, wordt de uitvoering duidelijk bepaald door de gebruikseisen. Zo ontstaat er ook een onderscheid dat afhangt van het type bericht: spraak, telex of data. Als hoofdtypen kennen we het Public Switched Telephony Network (PSTN), het Circuit Switched Data Network (CSDN) en het Packet Switched Data Network (PSDN).

Het PSTN netwerk levert een spraakverbinding in beide richtingen, hoofdzakelijk bedoeld voor telefoonverkeer. Verder staat het de abonnee binnen bepaalde grenzen vrij om via dit telefoonnetwerk met behulp van modems een eigen netwerk voor telex- of dataverkeer op te zetten. Men kan zelfs hiervoor vaste circuits huren.

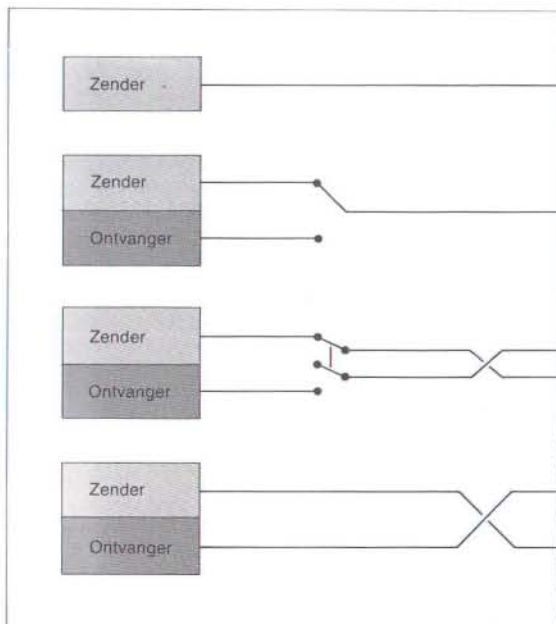
Het CSDN netwerk levert een verbinding voor dataverkeer in één richting (simplex), afwisselend in beide richtingen (half-duplex), of in beide richtingen parallel (full-duplex) of tweerichtingsverkeer (duplex) (zie fig. 3). Het telexverkeer bestaat bijvoorbeeld uit niet meer dan half duplexverbindingen, omdat de verbonden abonnees nooit tegelijkertijd zenden of ontvangen, maar dit om beurten doen. Zo

maakt het Simplex Telex-Over-Radio (Simplex TOR) systeem voor de scheepvaart gebruik van half-duplexverkeer over simplexverbindingen. Zelfs de telefonie over transatlantische telefoonkabels kunnen we als half-duplexverkeer beschouwen. Van het telefoongesprek wordt namelijk alleen de spraak overgestuurd. Al het geluid onder het ruisniveau wordt niet verzonden. Bovendien wordt pas op het moment dat er gesproken wordt bepaald welke circuit vrij is om de spraak over te sturen, zodat er meer gesprekken mogelijk zijn dan er circuits aanwezig zijn, die daardoor efficiënter gebruikt worden.

Het PSDN netwerk accepteert alleen binair gecodeerde berichten met een beperkte lengte (packets). De apparatuur in de eindpunten zorgt er voor dat aan de zendkant het gehele bericht in packets verdeeld wordt en aan de ontvangstkant weer in de juiste volgorde opgebouwd wordt. Elk packet wordt voorzien van een zend- en ontvangstadres. In het netwerk zelf wordt ieder packet verstuurd van knooppunt naar knooppunt, waarbij elk knooppunt het packet verstuurd via vrije circuits, eventueel uitwijkend via omwegen, of het packet zolang opslaat in zijn geheugen tot een circuit vrij is. Theoretisch is er dus geen garantie dat

TABEL 2. Een aantal gebruikte afkortingen.

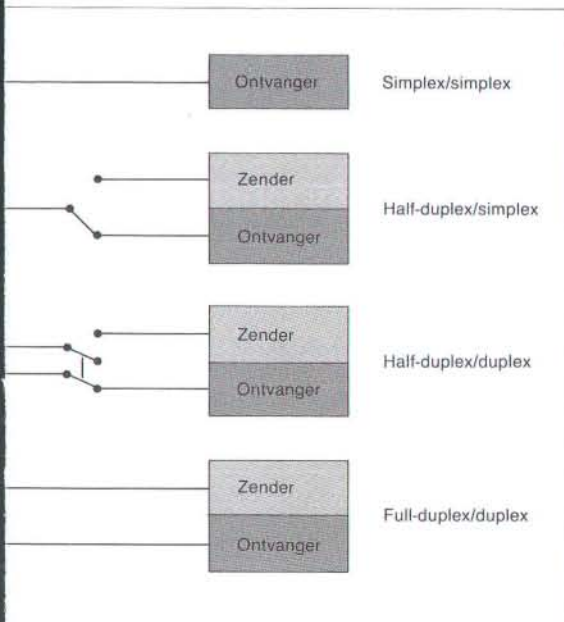
PSTN	Public Switched Telephony Network
CSDN	Circuit Switched Data Network
PSDN	Packet Switched Data Network
PCM	Pulse Code Modulation
FDM	Frequency Division Modulation
TDM	Time Division Modulation
ISDN	Integrated Services Digital Network
SITA	Société Internationale des Télécommunications Aéronautiques
CCITT	Comité Consultatif International Télégraphique et Téléphonique





Boven: De eerste transatlantische kabel voor telegrafie werd in 1866 gelegd. Pas in 1956 volgde de eerste transatlantische kabel voor telefonie. Deze kabel – de tat 1 – overbrugde een afstand van 3200 km, ligt op een gemiddelde diepte van 3 000 meter, had 52 versterkers en 36 telefooncircuits in de 24-164 kHz s⁻¹ band.

Links: Fig. 3. In de communicatie kennen we zgn. simplex-, half duplex-, full-duplex- en duplex-verbindingen. Een voorbeeld van simplex-verkeer is radio; van full-duplex-verkeer is telefoneren binnen de grenzen een voorbeeld.



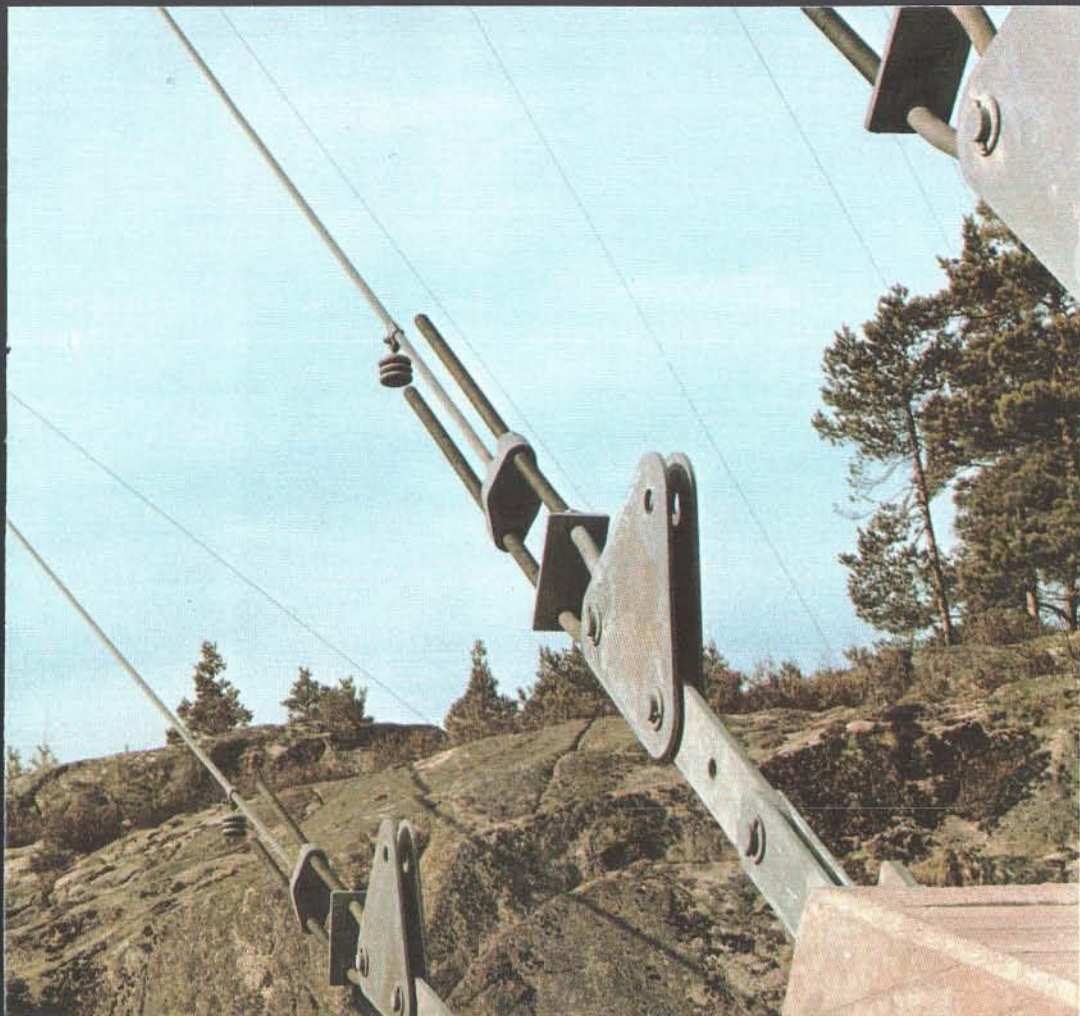
packets in dezelfde volgorde aankomen als waarin ze verzonden zijn. Indien we echter de tijdsintervallen tussen het aanbieden van packets, de bewaartijden in de knooppunten en de uitwijkroutes begrenzen, zal die volgorde wel dezelfde blijven. Dit maakt het systeem minder aantrekkelijk voor telefonie. Het eerdergenoemde SITA netwerk voor telegrafie en data maakt bijvoorbeeld wel gebruik van dit zgn. packet switching.

Onder: De moderne telexmachine onderscheidt zich nog in weinig van de moderne elektrische schrijfmachine. Daarmee heeft de telex zijn plaats gevonden in het kantoor zelf.

Rechts: In de communicatienetten zijn verschillende transmissiemedia mogelijk: radioverbindingen, diverse soorten kabels, satellietverbindingen of zoals op deze foto straalzenderverbindingen.

Geheel onder: In de jaren zeventig werden er in nauwe samenwerking tussen PTT en Philips in Nederland al proefnemingen gedaan met beeldtelefoon. Tot op heden is dit communicatiemedium er nog niet ingevoerd.





Realisatie van het netwerk

We hebben de netwerken aan de hand van schema's nu vrij abstract besproken. Maar hoe zijn nu die knooppunten en verbindingen technisch uitgevoerd? In de eindpunten komen we de ieder bekende telefoontoestellen, telefooncentrales en telextoestellen tegen. Het telefoontoestel is eigenlijk niets anders dan een microfoon en een luidspreker, waarmee we geluidssignalen omzetten respectievelijk weergeven in een frequentiebereik van 300-4000 Hz, door de op twee elektriciteitsdraden (aderpaar) aanwezige gelijkspanning met dezelfde frequenties te moduleren respectievelijk te demoduleren.

Dit frequentiebereik is voldoende om een menselijke stem herkenbaar te maken, maar is voor muziek (met frequenties van 20-20 000

Hz) volkomen ongeschikt. (Men kan muziek natuurlijk wel via de normale telefoon doorgeven, maar de kwaliteit zal ongeveer die van radio-uitzendingen via de middengolf zijn.) Het telextoestel zet de ingetypte tekens om in een binaire code (tweetallig) die via polariteitswisseling van een aderpaar overgedragen wordt. Aan de andere kant wordt die code weer omgezet in tekens en afgedrukt. Dit gebeurt in het openbare net met een snelheid van 50 baud (50 polariteitswisselingen per seconde).

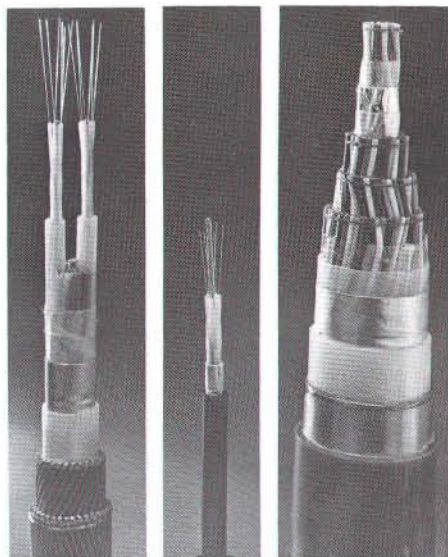
In de knooppunten staan de telefoon- of telexcentrales. Het telefonienetwerk is een hiërarchisch sternet, waarbij de centrale knooppunten behorend bij de ster van een lager niveau zelf ook weer deel uit maken van een eigen ster. Dit netwerk wordt dan op verbindingen met druk verkeer aangevuld met een

Bandbreedte en multiplexing

In het stuk over de netwerkstructuur en de daarin toegepaste transmissietechnieken wordt een aantal begrippen gehanteerd die in het navolgende uitgelegd worden.

Een van de belangrijkste begrippen in de telecommunicatie is het begrip frequentie; het aantal trillingen per seconde. Die trillingen kunnen zowel slaan op een hoorbaar geluidssignaal (trillingen van de lucht moleculen), een elektrisch signaal (bijv. de 50 Hz frequentie van ons lichtnet), een radiosignaal (elektromagnetisch) of een lichtsignaal (bijv. toegepast in glasvezels). De frequentieband wordt verdeeld in een aantal afgebakende gebieden met hun eigen specifieke toepassingen. In het gebied tussen 40 en 16 000 trillingen per seconde (Hz) neemt het menselijk oor trillingen waar en het licht met een frequentie van 10^5 Hz (rood) tot zo'n 10^6 Hz (blauw) kan door het menselijk oog worden waargenomen. Enige voorbeelden van apparatuur en de frequentie waarop zij werken: echolood (10 kHz), radiogolven (1000 kHz - 1000 MHz), radar (10 GHz), röntgenstraling (10^9 GHz).

In deze frequentieband is een aantal gebieden die voor communicatie via de kabels van het telefoonnet interessant zijn. Op de eerste plaats is dat het gebied tussen de 300 en 4000 Hz. Dit deel van de frequentieband wordt gebruikt voor de overdracht van spraaksignalen bij telefonie. Het deel van de frequentieband dat daarvoor gebruikt wordt — in dit geval van 0 tot 4000 Hz — noemen we de bandbreedte (bij toepassing voor telefonie de spraakband geheten). Deze bandbreedte is van invloed op de kwaliteit van het signaal. Voor de overdracht bijv. van muziek, waar de frequentievariëaties liggen tussen de 20 en 20 000 Hz, is een veel grotere bandbreedte nodig voor een kwalitatief goede overdracht. Hoe meer informatie het signaal bevat hoe groter de bandbreedte die nodig is voor de overdracht. Een televisiesignaal heeft een bandbreedte van 5 MHz.



Rechts de conventionele symmetrische kabel, links een bewapende glasvezelkabel. In het midden een glasvezelkabel als hij niet ingegraven behoeft te worden. De capaciteit van de glasvezelkabel is ongeveer vijf maal zo groot als van de symmetrische.

Om meerdere signalen tegelijkertijd over een kabelader te kunnen voeren zijn transmissiemethoden ontwikkeld waarbij een aantal kanalen (bepaald door de bandbreedte per kanaal) in frequentie gestapeld. Deze techniek wordt multiplexing genoemd. Om te voorkomen dat elke fabrikant van telecommunicatie-apparatuur maar willekeurige bandbreedtes vaststelt voor de verschillende kanalen worden in internationaal overleg door de PTT-organisaties standaards vastgesteld.

gedeeltelijk maasnetwerk (zie fig. 2). Voor telex, met veel minder eindpunten, kunnen we volstaan met minder niveaus.

De centrales bestaan voornamelijk uit schakelementen om de gewenste verbindingen te kunnen maken. De meest voorkomende schakelementen zijn elektro/mechanische relais en reedcontact relais. Verder vinden we in de

centrale de nodige elektronische circuits om de lijn- en abonneesignalering op te wekken of te interpreteren. In de oudere typen centrales gebeurt dit gedecentraliseerd, dat wil zeggen dat de signalering als het ware meegeschakeld wordt met de verbinding, waarbij op elk schakelpunt in de centrale de relevante informatie uit de signalering gelicht wordt.

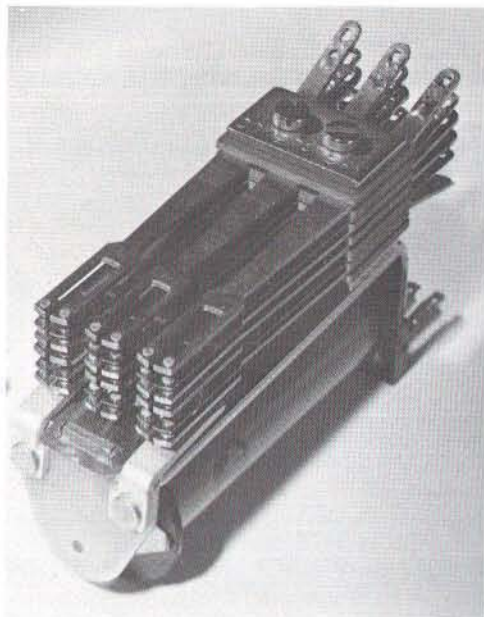
Tevens worden in de frequentieband gebieden aangewezen waarin de kanalen gestapeld kunnen worden. Zo kennen we voor de transmissie in het telefoonnetwerk bijv. 4, 6, 12, 18 en 60 MHz systemen. In het 60 MHz systeem kunnen 10 800 telefoniekanalen gestapeld worden.

We hebben tot nu toe slechts gesproken over de overdracht van analoge signalen. De toekomst in de telecommunicatietechniek is echter aan de digitale signalen. Daarbij wordt niet gedacht in termen van frequentiegebieden maar in 'bitrates': het aantal informatiepulsen per seconden. De moderne glasvezelverbindingen voor optische transmissie maken gebruik van systemen voor 140 en 565 Mbits⁻¹, overeenkomend met 1920 en 7680 telefoniekanalen per vezel. Voor de gelijktijdige overdracht van vele televisie-, radio-, telefonie-, beeldtelefoon- en datasignalen over één kabelader zijn veel meer kanalen nodig en moet een zogenaamd breedbandstelsel toegepast worden. De eerste Nederlandse proefnemingen ermee vinden in Limburg plaats.

Een optische demultiplexer voor drie kanalen. Dit onderdeel wordt gebruikt in verbindingen voor optische telecommunicatie. Hierin worden met behulp van een dichroïtische spiegel en een tralie de drie golflengten van het optische signaal gescheiden.



Bij moderne centrales vinden we dat de signaleringsinformatie verzameld wordt in een computer en daar verder geïnterpreteerd wordt voor het verrichten van de nodige schakelingen. Bij de nieuwste systemen komen we de paradox tegen, dat door de ontwikkeling in de elektronica (microprocessors) de signalerings- en schakelfuncties weer naar lagere niveaus ge-

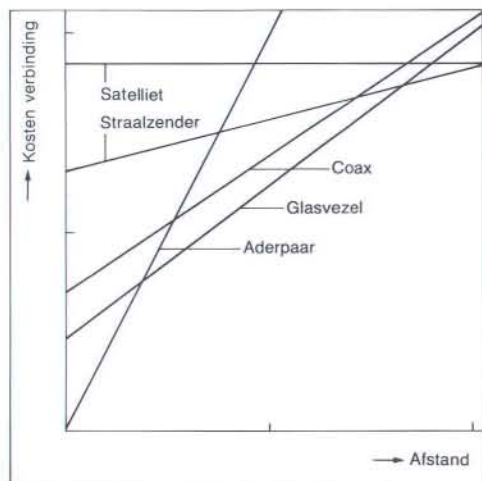


Geheel boven: Het elektromechanische relais heeft jarenlang de meest elementaire bouwsteen gevormd voor telefonie- en telegraficentrales, waar ze echter met z'n alle nogal veel lawaai maken.

Boven: De opvolger voor het elektromechanische relais was het reedcontact: twee metalen contactstrips die onder invloed van een elektromagnetisch veld een verbinding tot stand brengen of verbreken. De komende jaren zullen volledig elektronische schakelingen deze schakelfuncties gaan vervullen.

distribueerd worden. Deze centrales zijn eigenlijk hiërarchische sternnetwerken van twee of meer niveaus, geconcentreerd in een centrale. Vandaar dat distributie van functies weer mogelijk is. Dit was trouwens noodzakelijk, omdat deze functies eerst geconcentreerd waren op het hoogste niveau wat met name voor grote centrales (40-100 000 abonnees) tot overbelasting van de gecentraliseerde computerbesturing kon leiden.

In de tabel en de figuren zijn de verbindingen puur schematisch weergegeven. In de praktijk kunnen we de circuits op verschillende manieren uitvoeren. Afhankelijk of het gaat om eindpunt-knooppunt- of knooppunt-knooppuntverbindingen hebben we de keuze uit een aantal mogelijkheden. De eenvoudigste verbinding is het koperpaar (2-aderige elektrische leiding), waarover spraak (300-3400 Hz) zonder verdere hulpmiddelen plaatsvindt. Deze eenvoud laat zich echter duur betalen, want voor ieder spreekkanaal is een apart aderpaar nodig. Met technische hulpmiddelen kunnen we echter verschillende kanalen simultaan over het aderpaar (transmissiepad) verzenden. We



Boven: Fig. 4. Er zijn verschillende wegen waarlangs een bericht overgezonden kan worden. De keuze voor een bepaalde weg wordt bepaald door de aanleg-, bedrijfs- en onderhoudskosten per kilometer.

Rechts: In 1972 werd in Utrecht de eerste computerbestuurde telefooncentrale van het PRX-type in gebruik genomen. Op de foto geheel rechts een terminal om bepaalde delen van de PRX-centrale te testen of te instureren.





spreken dan van *multiplexen* of ook wel stapelen. De multiplexapparatuur, die voor dit stapelen nodig is, betaalt zich op langere afstanden weer terug, omdat de aderpennen veel efficiënter gebruik worden.

Transmissie via geleide wegen kan behalve via aderpennen ook plaatsvinden via coaxiale kabels of via glasvezelkabels. De stormachtige ontwikkeling van de glasvezelkabel is voornamelijk te danken aan het gebruik van een intrinsiek goedkope grondstof, namelijk zand. Bovendien vereist de transmissie via glasvezelkabel relatief weinig elektronica in vergelijking met coaxiale systemen. De transmissie via glasvezelkabel is ongevoelig voor elektromagnetische storingen en er is geen overspraak van naastliggende kabels.

Naast transmissie via geleide wegen kennen we nog radiotransmissie, veelal via gerichte straalzenderverbindingen en tegenwoordig ook via satellieten om grote afstanden te overbruggen. De keuze wordt bepaald door de aanschafprijs, de installatie- en onderhoudskosten, de te overbruggen afstand en de levensduur van het systeem (zie fig. 4).



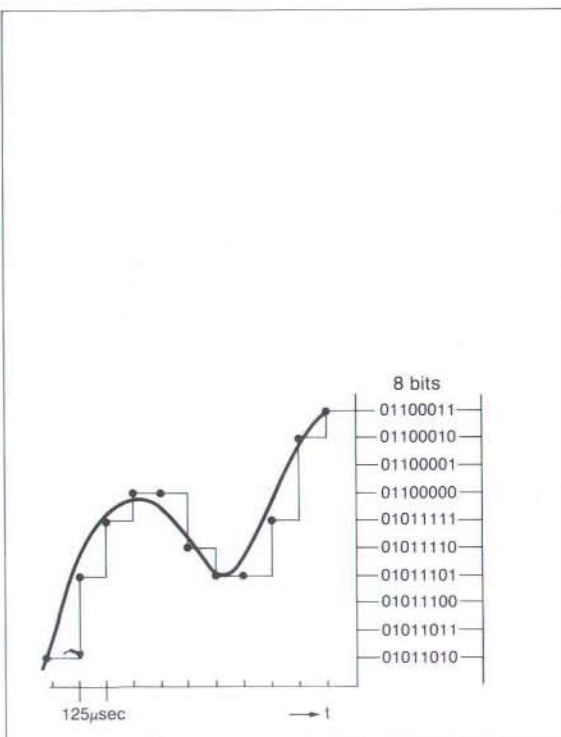
Multiplexing

In de openbare netwerken worden twee fundamenteel verschillende multiplextechnieken toegepast en wel Frequency Division Multiplexing (FDM) en Time Division Multiplexing (TDM).

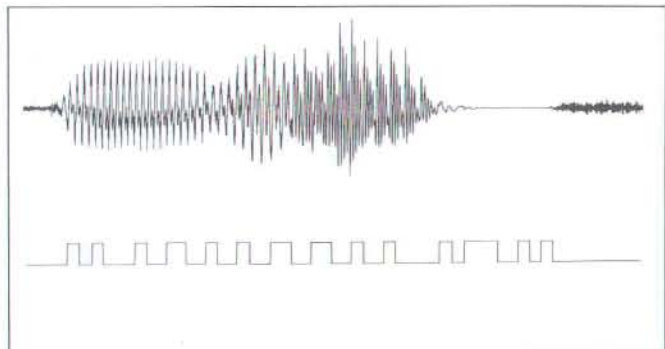
De FDM techniek berust op de zgn. enkelzijband amplitude modulatie van elke spraakband op een draaggolf, waarbij de draaggolven onderling 4000 Hz uit elkaar liggen (de spraakbandbreedte). Hierdoor ontstaat een frequentiespectrum van spraakinformatie van onderling naast elkaar liggende spraakbanden. Bij enkelzijband amplitude modulatie worden de spraakfrequenties simpel bij de draaggolf-frequentie opgeteld, dan wel er van afgetrokken. Bij bijv. een draaggolffrequentie van 108 kHz komt de spraakband te liggen van 108 kHz - 104 kHz. De bandbreedte van een enkele spraakband blijft 4000 Hz.

Dit principe kan in een aantal stappen worden uitgevoerd. De reeds gestapelde groepen kunnen op hun beurt ook weer worden gestapeld. We spreken dan van hogere orde multiplexing. De in de praktijk toegepaste stapelschema's kennen een kleinste groep van 12 kanalen en een grootste van 10 800 kanalen. De groepen zijn internationaal gestandaardiseerd door de CCITT, een overlegorgaan van PTT's en fabrikanten van telefonie-apparatuur.

Time Division Multiplexing berust op het bemonsteren, dat is het meten van de amplitude, van het spraaksignaal. Theoretisch kunnen we aantonen dat we een spraak- of ander signaal volledig kunnen overbrengen, indien we per seconde tweemaal de bandbreedte aan



monsters van het signaal oversturen. Voor de spraakband met een bandbreedte van 4000 Hz moeten we dus per seconde 8000 keer bemonsteren. Ieder monster wordt gecodeerd in een pulstrein van 1 byte (dit zijn 8 bits = binaire elementen). Hiertoe bepalen we de amplitude van het spraaksignaal in 256 (2^8) niveaus, waarbij deze niveaus zodanig zijn gekozen, dat deze discretisering een te verwaarlozen afwij-



Links: Het woord 'Philips' in analoge en in digitale vorm. Voordelen van digitale signalen zijn o.a. het feit dat computers ook digitaal werken, ruis in het signaal gemakkelijker gefilterd kan worden, digitale signalen beter verwerkt kunnen worden door juist het verschil tussen 'aan' en 'uit'.

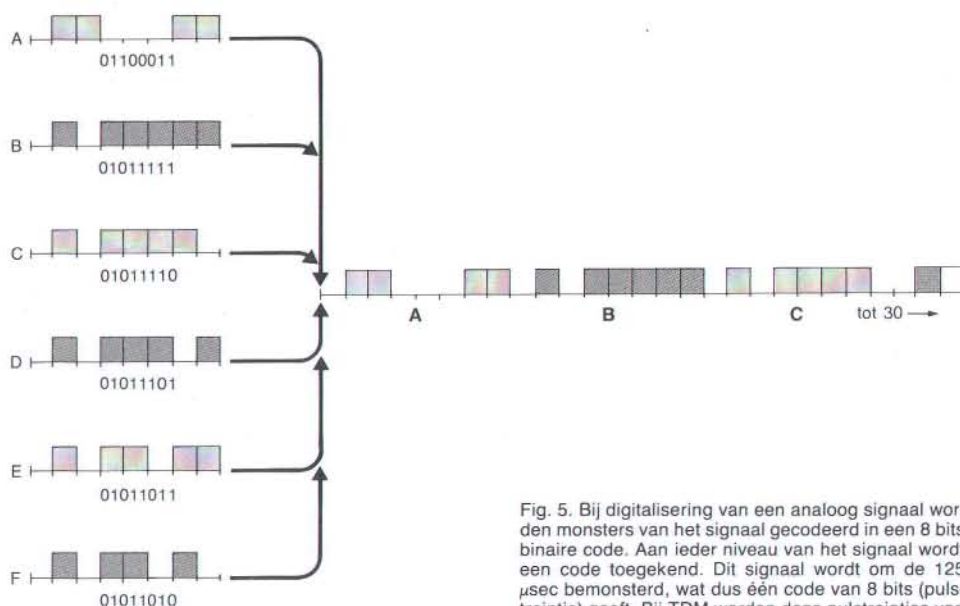


Fig. 5. Bij digitalisering van een analoge signaal worden monsters van het signaal gecodeerd in een 8 bits binaire code. Aan ieder niveau van het signaal wordt een code toegekend. Dit signaal wordt om de 125 μsec bemonsterd, wat dus één code van 8 bits (pulstreintje) geeft. Bij TDM worden deze pulstreintjes van verschillende signalen achter elkaar gezet (in de figuur rechts 30 signalen: 1e orde multiplex).

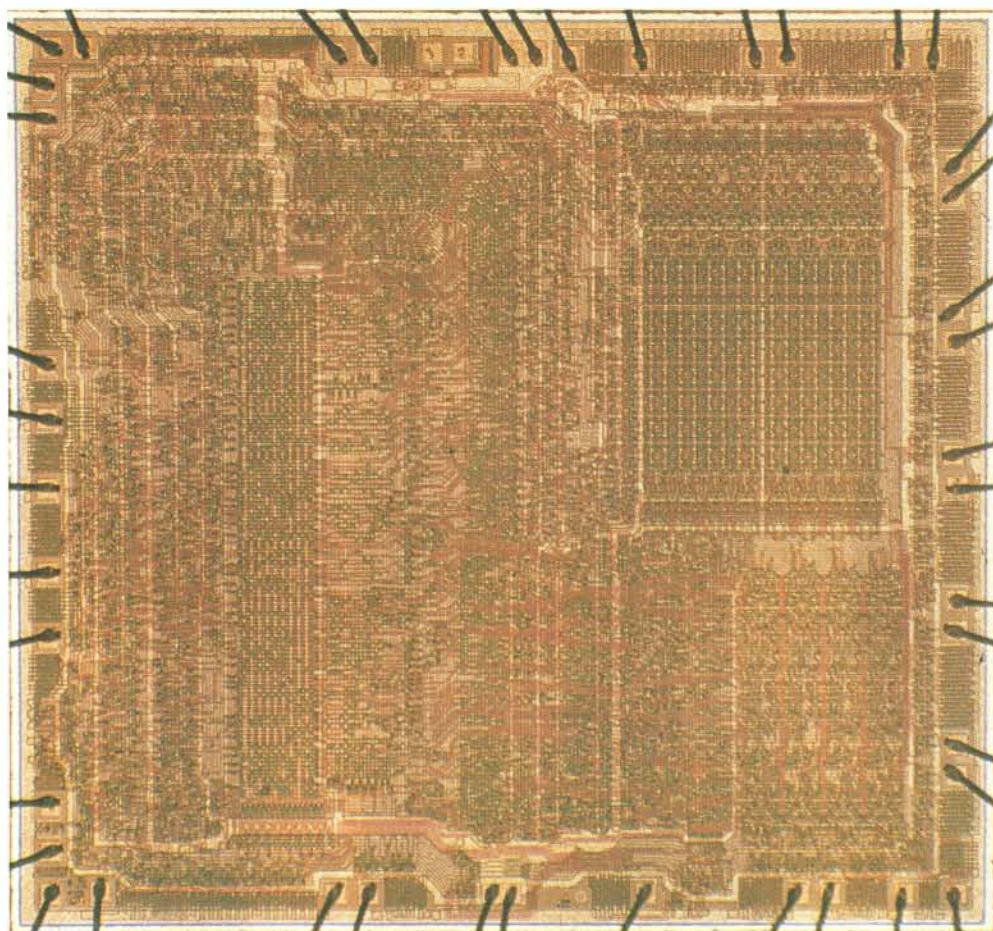
king geeft van het oorspronkelijk signaal. Uitgaande van het aantal monsters van 8000 per seconde en het aantal bits van 8 per monster volgt digitale signaalsnelheid van 64 000 bits per seconde (64 kbit s^{-1}). Dit heet Pulse Code Modulatie (PCM).

De PCM techniek maakt gebruik van digitale signalen, terwijl de FDM techniek analoge signalen gebruikt. Het analoge signaal is een continu signaal, waarbij de informatie gecodeerd is in de amplitude van het signaal. Het digitale signaal daarentegen is een pulstrein, een blokgolf. De informatie is nu besloten in de vastgestelde niveaus waartussen de blokgolfamplitude zich kan bewegen. Binaire systemen hebben twee niveaus, bijv. aan en uit ($= 0$ niveau), ternaire systemen hebben drie niveaus (bijv. $+6 \text{ V}$, 0 V , -6 V). Het ternaire systeem wordt bijvoorbeeld toegepast op coaxkabel. Door namelijk elke 4 bits van de binaire pulstrein om te zetten in 3 ternaire elementen vergroten we de pulsduur van de blokgolf met $4/3$, waardoor de herkenning en regeneratie in de versterkers gemakkelijker wordt.

Door stapelen bij de TDM techniek kan de tijd tussen de monsters van één kanaal opgevuld worden met de monsters van andere kanalen (zie fig. 5). Evenals bij FDM worden ook bij TDM in opeenvolgende ordes groepen van kanalen weer gestapeld door tussenvoeging van groepen in de tijd. Dit kan door de tijdsduur van iedere puls op een niveau steeds korter te maken. Als gevolg hiervan moet de ontvangstapparatuur dan ook steeds kortere pulsen correct kunnen herkennen.

De multiplex ordes in Europa staan in tabel 3. We zien hierbij meteen, dat elk hogere orde systeem meer bits s^{-1} verstuurd dan $4\times$ de lagere orde. Deze bits worden weer toegevoegd, zoals in de eerste groep de 2 extra kanalen voor synchronisatie- en signaleringsfuncties.

Beide technieken worden in openbare netwerken gebruikt. De TDM techniek zal op den duur de FDM techniek verdringen, omdat bij TDM de informatie bij elke versterkingstrap geregenereerd kan worden, waarbij de ruis die onderweg opgepikt is steeds weer geëlimineerd kan worden. Bij FDM wordt echter behalve



Boven: Deze chip maakt onderdeel uit van een moderne huistelefoniecentrale. Geïntegreerde schakelingen hebben hier mogelijkheden vergroot en snelheid en gemak verhoogd.

Rechts: De ontvanger voor een 140 mbit s^{-1} optisch transmissiesysteem. In dit systeem wordt het optisch signaal vanuit de glasvezel omgezet in een elektrisch signaal.

TABEL 3. Multiplex ordes in Europa.

1e orde: 30 kanalen spraak + 2 kanalen voor synchronisatie en signalering =		
32 x 64 kbit s ⁻¹ =	2048 kbit s ⁻¹	
2e orde: 4 x 1e orde	=	8448 kbit s ⁻¹ : 120 spraakkanalen
3e orde: 4 x 2e orde	=	34368 kbit s ⁻¹ : 480 spraakkanalen
4e orde: 4 x 3e orde	=	139264 kbit s ⁻¹ : 1920 spraakkanalen
5e orde: 4 x 4e orde	=	564992 kbit s ⁻¹ : 7680 spraakkanalen

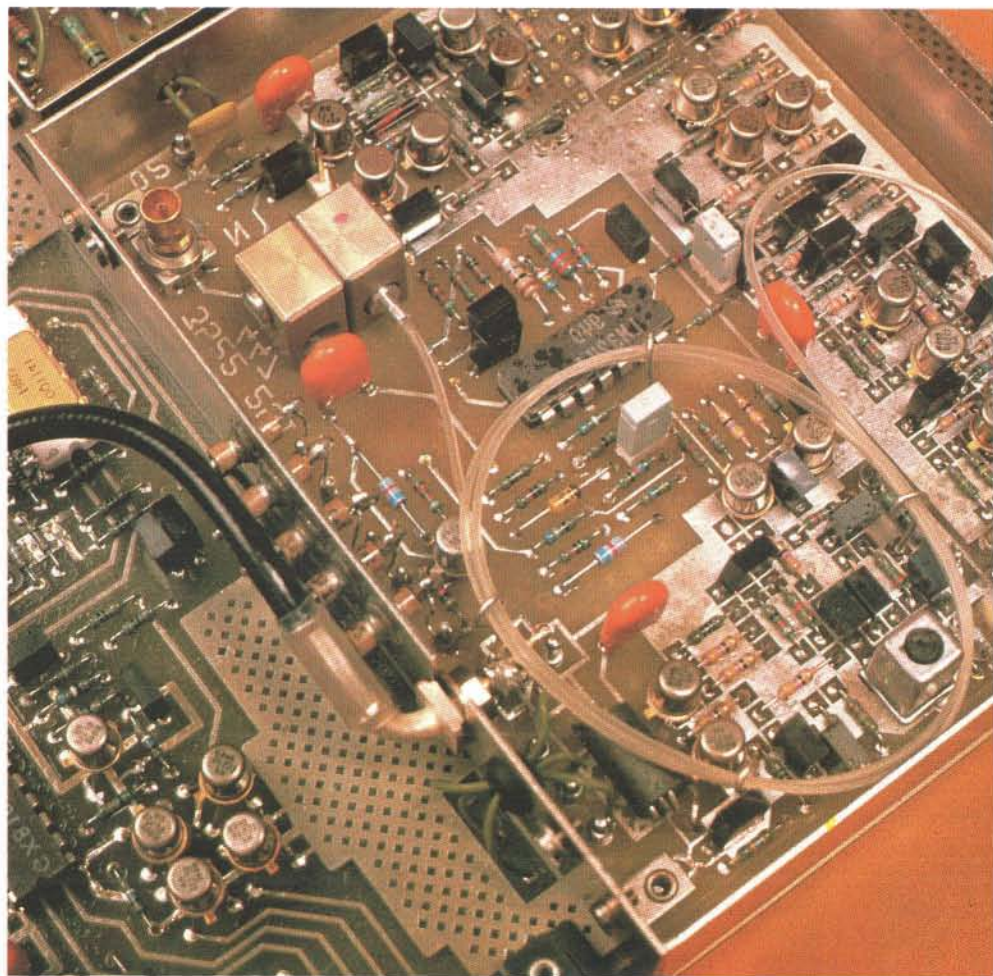
het signaal ook de ruis meeversterkt. Dit betekent, dat hoe groter de afstand en het aantal versterkers, hoe meer ruis zal ontstaan.

Om dit multiplexinggedeelte af te sluiten vergelijken we enkele toepassingen in de praktijk. FDM heeft als grootste multiplexer een 60 MHz systeem voor 10 800 telefoonkanalen of 6 TV-kanalen te gebruiken met een coaxiale kabel.

Bij de TDM multiplexersystemen vinden we een 2048 kbit s⁻¹ systeem (dus voor 30 kanalen) dat gebruikt kan worden op een reeds aanwezige aderpaar. Dit is een typische bandverbredingstoepassing, die vroeger met FDM technieken ook toegepast werd om de capaciteit van aanwezige aderen te verhogen.

Verder zien we dat veel 139 264 kbit s⁻¹ systemen (1920 kanalen) toegepast worden, omdat deze groepering goed aansluit op de modernste computergestuurde digitale telefooncentrales. Bovendien zijn deze systemen zo ontworpen, dat ze toegepast kunnen worden op coaxiale kabels, die oorspronkelijk al voor FDM systemen waren aangelegd.

Tenslotte wordt alleen de TDM techniek gebruikt voor transmissie via optische glasvezelkabel, omdat licht beter te moduleren is in een pulstrein dan via amplitude modulatie. De eerste optische verbindingen in Nederland zullen volgend jaar worden aangelegd. Er was overigens reeds een proefverbinding in 1979 op het traject Helmond-Eindhoven.

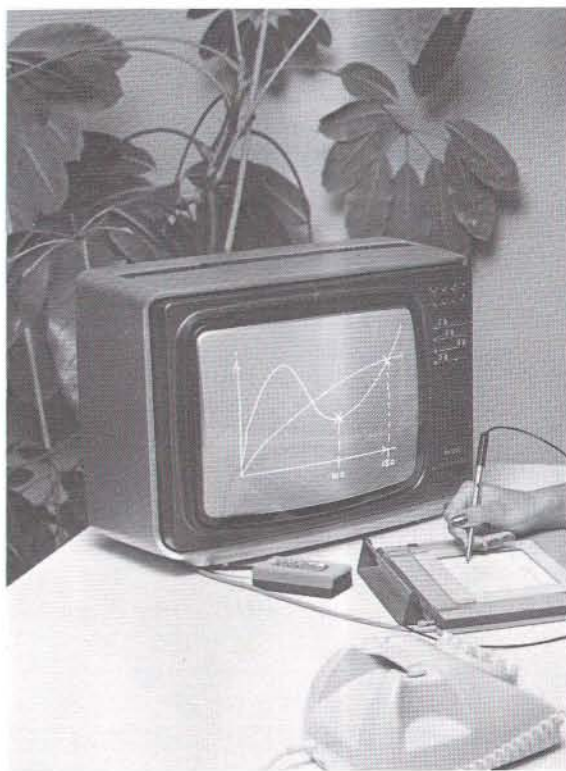




Integratie van netwerken

Tot nu toe hebben we de netwerkbestanddelen voor telefonie, telex en datatransmissie te zamen bekeken. Daarbij is gebleken dat deze netwerken wat structuur betreft met elkaar overeenkomen. Bovendien hebben we gezien dat ook de spraak binair gecodeerd kan worden (PCM). Daarom is men bezig netwerken te ontwikkelen waarbij al deze diensten geïntegreerd worden (ISDN). Hiertoe wordt in eerste instantie uitgegaan van het telefonienetwerk, omdat dit al het meest verspreid is en de meeste abonnees heeft.

Vooruitlopend hierop zien we bijvoorbeeld een Teletex service ontstaan die in wezen een verbeterde Telex service over het telefoonnet is. De verbetering bestaat alleen nog maar uit de geheugenfaciliteiten die de terminal levert met een uitgebreidere karakterset en de hogere transmissiesnelheid van 1200 tot 2400 baud over de telefoonlijn, in vergelijking met de 50 baud voor telex. De echte voordelen kunnen pas bereikt worden als het telefonienetwerk wordt aangepast. Deze verbetering is bijv. het telefonienetwerk uitvoeren met glasvezelkabels; dit zal wel een gigantisch karwei zijn.



Spraak kan binair worden gecodeerd (PCM) en kan als digitaal signaal verstuurd worden. Bij een analoge telefooncentrale wordt het digitale signaal eerst weer omgezet in het oorspronkelijke analoge signaal opdat de centrale de abonneesignalering kan herkennen voor zijn schakelfunctie. Indien de doorgaande verbinding weer digitaal is dan moet het signaal weer omgezet (geconvergeerd) worden in een digitaal signaal. Om deze dubbele conversie te voorkomen is men bezig digitale telefooncentrales in gebruik te nemen. Deze centrales kunnen de signaleringsinformatie uit het digitale signaal halen. De eerste toepassingen zijn voornamelijk op de hogere niveaus in het netwerk en vaak zelfs als extra maasnetwerk op zo'n niveau.

Aangezien het digitale telefoonsignaal werkt met een transmissiesnelheid van 64 kbit s^{-1} zal het duidelijk zijn dat pas als deze digitalisering geheel is doorgevoerd, we ten volle de voordelen van deze digitale technieken kunnen gebruiken.

En als we dan elke abonnee op een coaxiale of optische kabel, welke transmissiesnelheid geven we hem dan? 64 kbit s^{-1} is weliswaar voldoende voor spraak maar de kabel werkt in de orde van Mbit s^{-1} en zou dan ook kabeltelevisie en kabelradio kunnen verzorgen. Nog afgezien van services als Videl, Teletex, Teletext en Videoconferencing die alle bij hogere transmissiesnelheden gebaat zullen zijn.

Het is overigens opvallend dat de nieuwste ontwikkelingen wat openbare diensten betreft zich voornamelijk richten op het leveren van completere communicatiesystemen. En wel communicatie zoals we die in het begin gedefinieerd hebben: het verzenden van een bericht en de controle of en hoe het bericht is overgekomen. Teletex doet dit door ten opzichte van Telex een uitgebreidere set lettertekens en interpunctietekens te leveren, naast de al genoemde verhoogde transmissiesnelheid. Bij Videoconferencing tenslotte, zien we dat het menselijke beeld kennelijk vrij essentieel is in de communicatie.



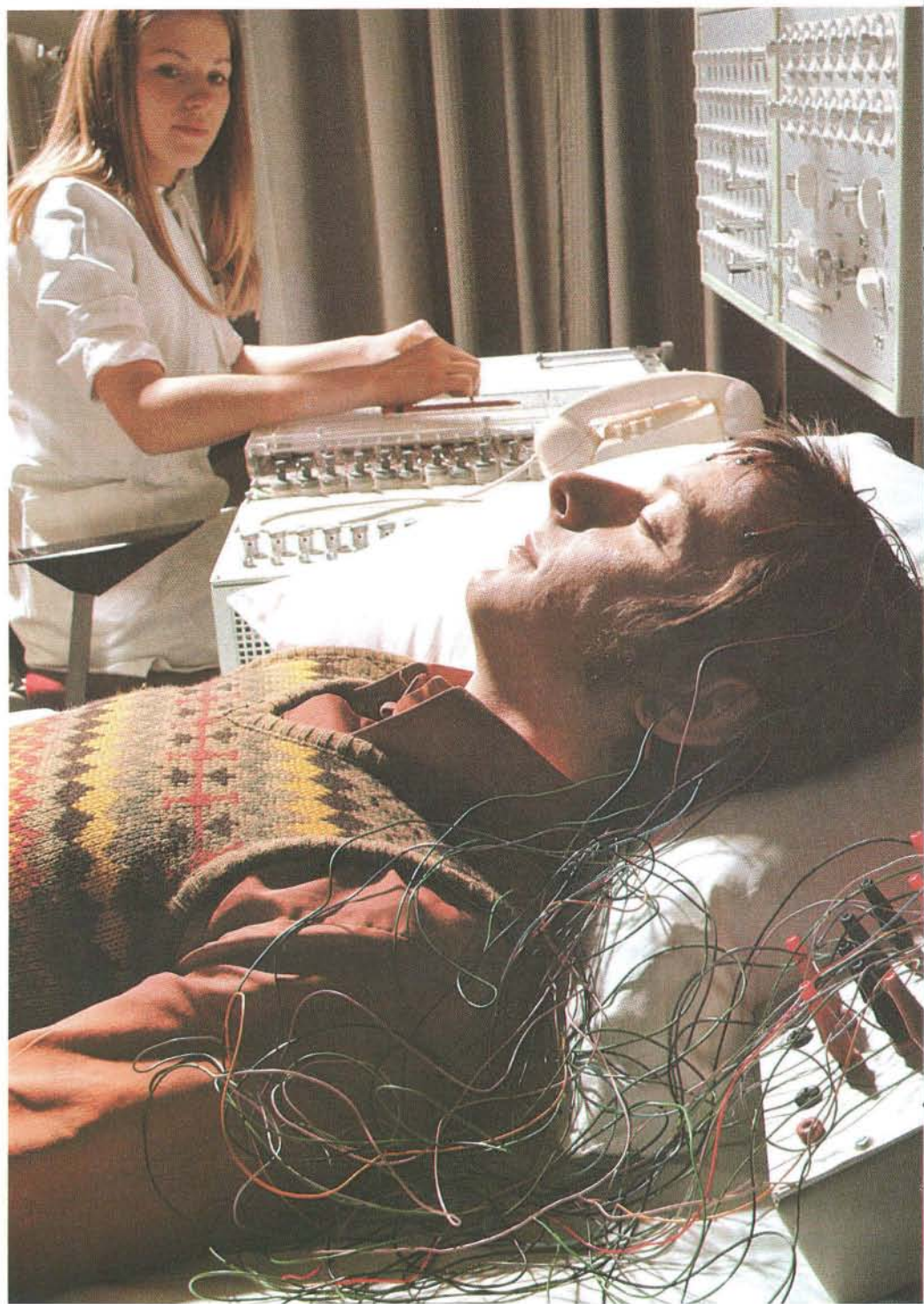
Linksboven: Met ingang van volgend jaar zal ook in Nederland Teletex worden ingevoerd. De Teletex dienst biedt de gebruiker vele voordelen boven de telexservice. Bijv. tekstverwerkingsfaciliteiten op de terminal, een uitgebreide karakterset (246) en hoge transmissiesnelheid (2400 baud).

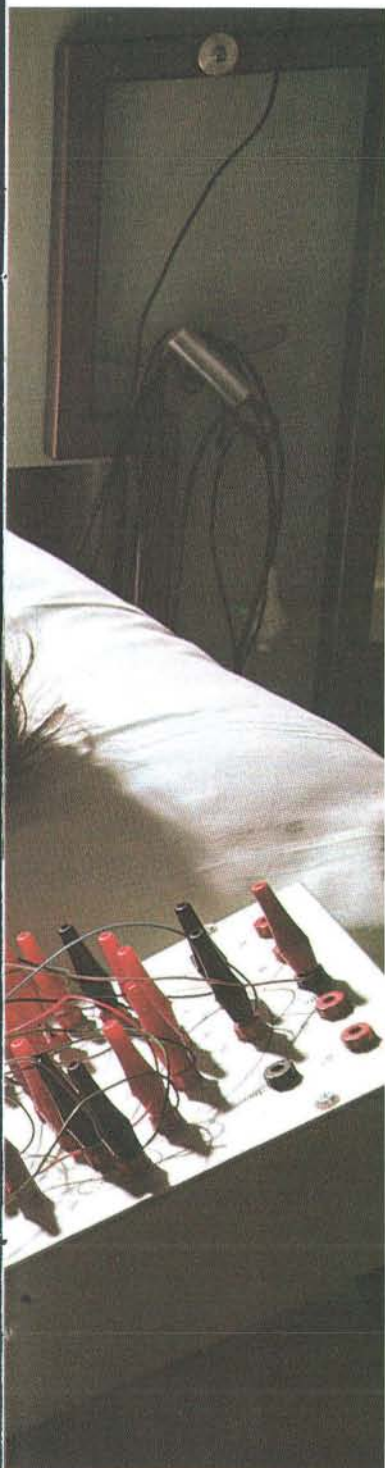
Links: Een van de toekomstmogelijkheden is het overzenden van een tekst of een figuur die met een soort pen op een vlakke plaat geschreven of getekend wordt. Via het piezo-principe wordt dit beeld op een TV-scherm gebracht, zowel aan de zender- als aan de ontvangstkant.

Bronvermelding illustraties

Pers en Publiciteitsdienst PTT, 's-Gravenhage: pag. 660. Siemens AG, München: pag. 666-667.

De overige foto's zijn afkomstig van Philips' Telecommunicatie Industrie B.V., Hilversum.





Ons gedrag wordt sterk bepaald door 24-uursritmen. Zij geven aan wanneer wij actief zijn en wanneer we gaan slapen. Dag na dag passen zij de werking van ons lichaam aan de steeds wisselende omstandigheden van het ons omringende milieu aan. Hierdoor kunnen wij in harmonie leven met de ritmen in de natuur; de ritmen van dag en nacht, van zomer en winter.

Maar wat gebeurt er wanneer deze relatie tussen mens en omgeving wordt veranderd? In dit artikel wordt besproken wat de gevolgen zijn van bijv. transatlantische vluchten en nachtdiensten voor het functioneren van de biologische processen in ons lichaam.

DE BIOLOGISCHE KLOK

Ritmen in de mens

Allerhande parameters in het lichaam variëren volgens een cyclisch verloop. Een aantal daarvan kunnen via elektroden gemeten worden en dan continu gevolgd. Dit kan dan inzicht geven in bijv. het mechanisme van de slaap.

W.J. Rietveld

*Laboratorium voor Fysiologie
Rijksuniversiteit Leiden*

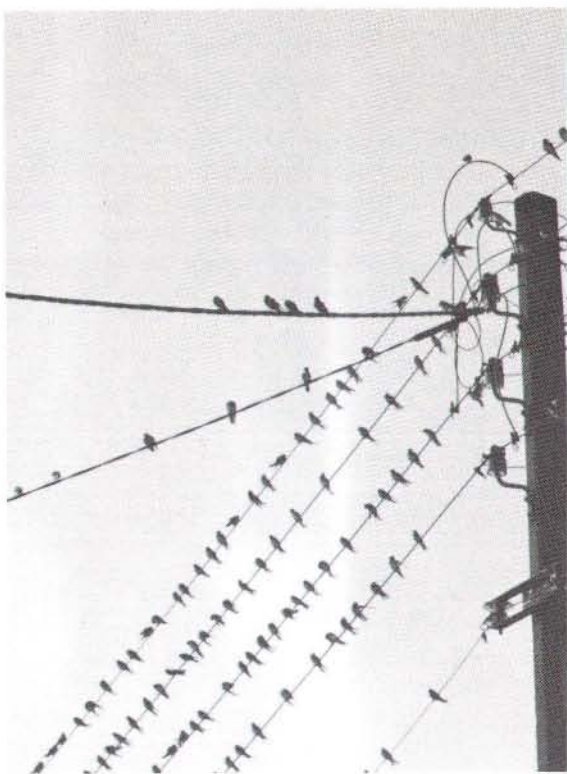
De biologische klok

Zo'n 4-5 miljard jaar geleden ontwikkelde het eerste primitieve leven zich uit de ingrediënten van een soort oersoep en evolueerde het onder invloed van het omringende milieu tot het huidige planten- en dierenrijk. Het astronomische gegeven van een roterende planeet die te zamen met haar maan cirkelt rond een ster, de zon, veroorzaakt in het milieu naast tal van onvoorspelbare ook een reeks voorspelbare veranderingen. De wisselingen van dag en nacht, van getijden en van seizoenen zijn terugkerende fenomenen die hun stempel hebben gedrukt op de levende organismen sinds hun eerste bestaan in de oertijd.

Wil het organisme in leven blijven zal het talloze processen in zijn lichaam flexibel moeten kunnen regelen en bijstellen naargelang zijn behoeften en zijn omgeving. Het heeft dus zin om het even *regeltechnisch* te bekijken. Het organisme wordt regeltechnisch vaak gezien als een *open dynamisch systeem* waarin voortdurend een uitwisseling van materie en energie met het omringende milieu plaatsvindt. Het instandhouden van een dergelijk systeem vereist continue aanpassingen in materiële samenstelling en energiebalans, die worden uitgevoerd met behulp van talloze terugkoppelingsmechanismen. De relatie organisme-milieu wordt een gestabiliseerd, zelfregulerend systeem.

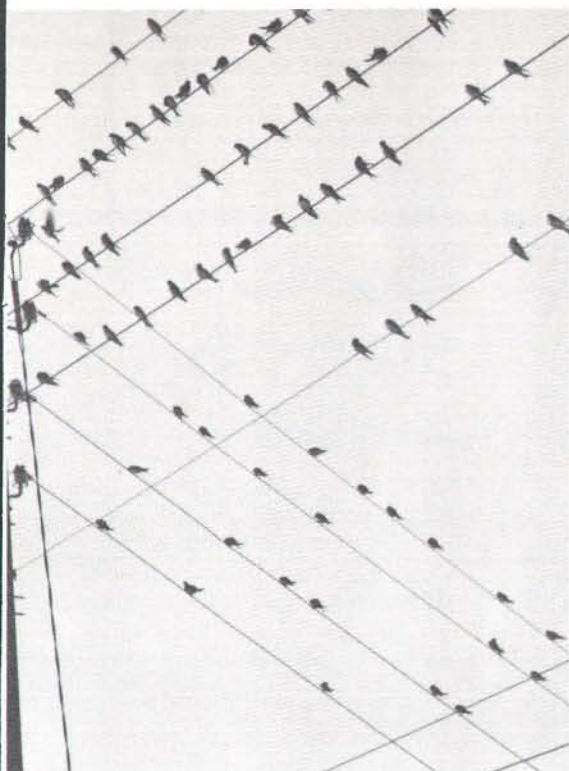
De beroemde fysioloog Claude Bernard beschrijft een aantal mechanismen waardoor het 'milieu interieur', dat elke levende cel binnen in het lichaam omringt, zo constant mogelijk gehouden wordt: het concept van de homeostase. Toch blijkt – en in feite is dat niet zo verwonderlijk – dat het hier in wezen gaat om het constant houden van een gemiddeld niveau waaromheen de verschillende levensfuncties kunnen schommelen. En het is juist in deze schommelingen dat we de ritmen van de natuur terugvinden: de ritmen die synchroon lopen met de dag-nacht wisselingen, met de stand van de maan ten opzichte van de zon (getijden) en met de seizoensfluctuaties, waaraan men de naam *biologische ritmen* heeft gegeven.

Dagdieren zijn actief in licht en slapen tijdens donker, nachtdieren doen het tegenovergestelde. Tweemaal per maand, bij springtij, komen in het waddengebied rond Helgoland



bij eb de larven van het nietige dansmugje *Clunio* (*Clunio marinus*) boven water. In korte tijd ontwikkelen zij zich tot een volwassen mug, paren, leggen eieren en sterven uiteindelijk als de vloed opkomt. In het najaar trekken tal van vogels naar warmere streken van waaruit zij in het voorjaar terugkeren.

Belangrijk bij al deze voorbeelden is dat de schommeling, het ritme, ook aanwezig is onder constante omgevingscondities. Wanneer de plant of het dier geïsoleerd is van de directe effecten van de omringende natuur, gedragen zij zich toch of er nog steeds dag en nacht, getijden, seizoenen, enz. zijn. De ritmen zijn *endogeen*, met andere woorden zij ontstaan in het organisme zelf en worden niet door de omgeving opgelegd. Onder constante laboratoriumcondities ontpoppen de larven van *Clunio*

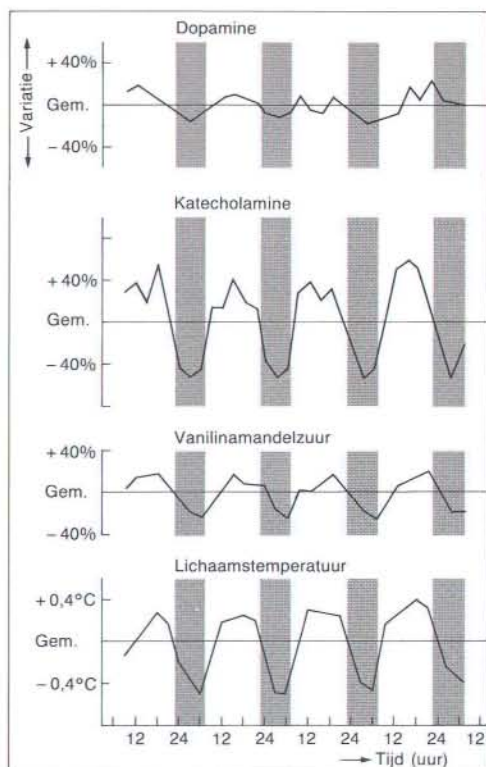


Boven: Verzamelende zwaluwen vertellen ons dat de herfst komt, maar wie vertelt het de zwaluwen? Alle levende wezens blijken een reeks ingebouwde klokken te hebben, die hen de kans geven natuurlijke ritmen optimaal te benutten (springtij) of te anticiperen (de winter).

marinus zich inderdaad nog steeds met intervallen van circa 15 dagen.

Het feit dat de ritmen endogeen zijn impliceert niet dat hun periode altijd overeenkomt met de periode van hun geofysische tegenhanger. In werkelijkheid wijken de ritmen daarvan enigszins af maar worden zij door de synchronisatiesignalen uit het milieu (Zeitgebers) exact bijgesteld. We noemen dat een *geëntreind* ritme.

Met uitzondering wellicht van de prokaryoten (eencelligen zonder celkern) komen de biologische ritmen in het gehele planten- en dierenrijk voor, van de eenvoudige eencelligen tot de uiterst gecompliceerde multicellulaire primaten, waaronder de mens. Ritmen zijn op vrijwel elk niveau aanwezig, in cellen, weefsels, organen en complexe stuursystemen, ge-



Boven: Fig. 1. Heel wat fysische en chemische parameters (hier in de urine) in het menselijk lichaam schommelen cyclisch rond een evenwichtsniveau, waarbij zij gekoppeld zijn aan natuurlijke ritmen als de dag-nacht wisseling en de seizoenen.

ordend volgens een hiërarchisch principe. Het zijn deze ritmen die het organisme in staat stellen te *anticiperen* op hetgeen komen gaat in het milieu, de nacht of de dag, de winter of de zomer.

Endogene 24-uursritmen

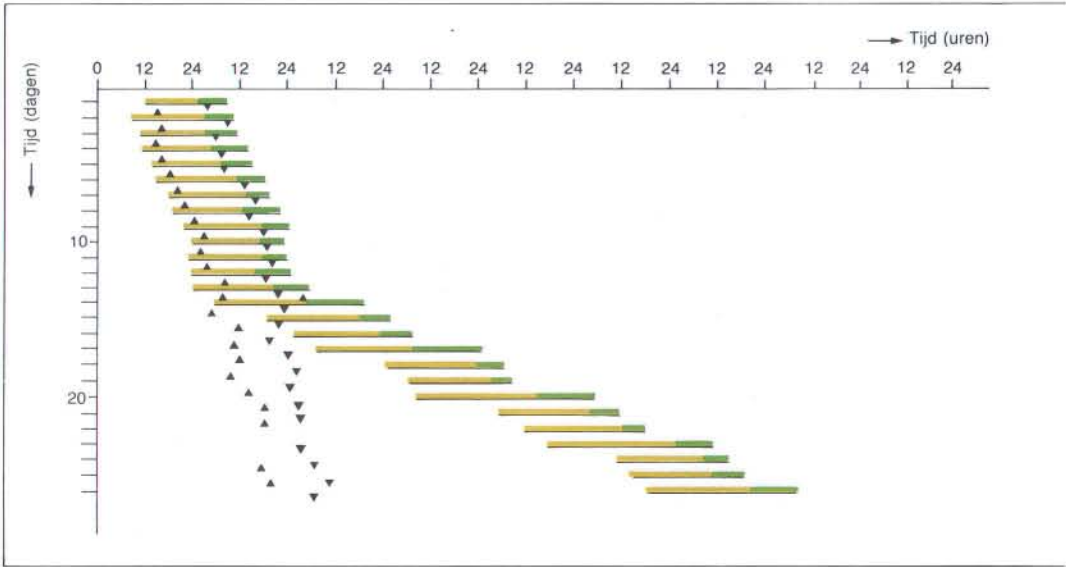
Veel onderzoek is gedaan naar de 24-uurs- of circadiane ritmen (circa = omstreeks en dies = dag). Evenals dat bij andere gewervelden het geval is, zien we dat er bij de mens nauwelijks een weefsel of functie is te vinden waarin geen 24-uursritme aantoonbaar is (zie fig. 1), soms een ritme met grote amplitude (plasmacortisol met een toe- en afname van circa 200 procent ten opzichte van de gemiddelde waarde), maar ook ritmen met schom-

melingen die slechts een paar procent bedragen (een aantal prestatiematen zoals visuele reactiesnelheid, grijpkracht, rekenprestatie).

In hoeverre worden deze ritmen nu geheel of slechts gedeeltelijk veroorzaakt door de slaap-waakafwisseling? Metingen van de lichaamstemperatuur bij mensen aan wie de slaap wordt onthouden laten zien dat, hoewel in het algemeen de amplitude van de temperatuursfluctuatie enigszins afneemt, het ritme erin blijft bestaan, wat erop duidt dat het ritme voor een deel onafhankelijk is van het slapen.

Een aantal belangrijke eigenschappen van de 24-uursritmen worden bij de mensen bestudeerd tijdens zogeheten isolatie-experimenten. Proefpersonen leven gedurende enkele weken of maanden in grotten, ondergrondse bunkers of appartementen die volledig van de buitenwereld zijn geïsoleerd. Met behulp van meetapparatuur wordt hun lichaamstemperatuur voortdurend geregistreerd. Speciale polsmonitors meten de lichamelijke activiteit en soms wordt ook de elektrische hersenactiviteit (EEG) opgenomen. Overdag voeren de proefpersonen prestatietaken uit en op regelmatige tijden worden bloed- en urinemonsters genomen. De proefpersonen maken hun eigen maaltijden klaar en zijn tussendoor bezig met lezen en schrijven.

Bij nadere bestudering van de meetgegevens

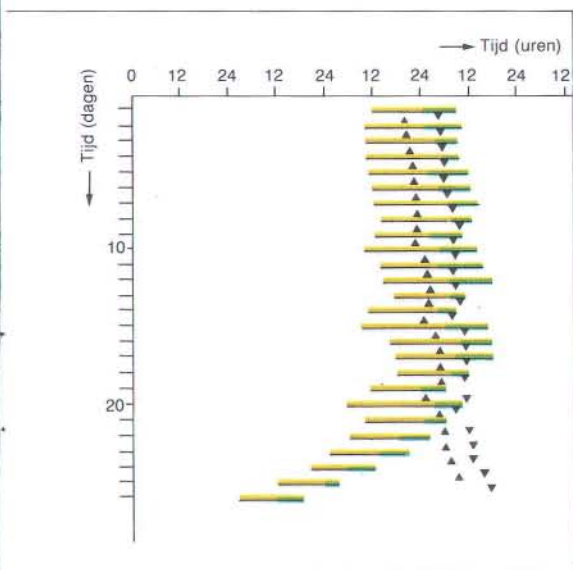




valt op dat de proefpersonen na korte tijd elke dag 's avonds wat later naar bed gaan en 's ochtends wat later opstaan (zie fig. 2). Hun ritme gaat een periode vertonen van meer dan 24 uur, het ritme wordt *freerunning* (vrijlopend). Opmerkelijk is dat in deze situatie de periode weinig verschilt van persoon tot persoon en bovendien vrij weinig afhankelijk blijkt te zijn van de omgevingsomstandigheden. Continu licht of continu donker en lichamelijke inspanning hebben in het algemeen een uiterst minieme invloed op de periode.

Echter wanneer de proefpersonen in hun isolatieruimtes hun licht-donker cyclus zelf mogen kiezen zien we de periode enigszins toenemen, het ritme wordt trager. Opvallend daarbij is dat de interne tijdsindeling van zo'n *freerunning* circadiaan systeem verschilt van die van een geëntreineerd systeem. Bovendien gaan verschillende ritmen bij *freerunning* een verschillende frequentie vertonen.

Hieruit volgt dat aan de activiteitsfluctaties en de andere ritmen van het lichaam geen eenvoudig principe van oorzaak en gevolg ten grondslag ligt maar dat zij waarschijnlijk ieder een eigen klok volgen. Zij zijn dus waarschijnlijk gekoppeld aan meerdere ritmegeneratoren: zgn. *circadiane oscillatoren* die kennelijk hun onderlinge faserelaties kunnen veranderen volgens de uitwendige omstandigheden.



Linksboven: In deze Italiaanse gevangenis voor terroristen waren de gevangenen compleet geïsoleerd van de dag-nacht wisseling buiten. Klachten over het 'onmenselijk' karakter leidden tot de sluiting ervan.

Links: Fig. 2. De interne ritmen van twee proefpersonen die in een isoleerkamer onder constante en dezelfde condities leefden. Zij kregen geen licht-donker afwisseling en uiteraard ook geen horloge of andere externe bronnen van tijdsignalen. Hun interne klokken konden dus niet meer 'gelijkgezet' worden en gingen hun eigen ritme volgen, ze werden *freerunning*. In de grafiek zijn de ritmen voor activiteit en rust (gekleurde balkjes) en de maxima en minima (pijlpunten) van het temperatuurrhythme aangegeven. Opeenvolgende 'dagen' zijn onder elkaar weergegeven. In het begin synchroniseren beide ritmen zich aan elkaar. Bij de eerste persoon ontkoppelen zij na twee weken, waarbij het temperatuurrhythme een 'dag' van 25,1 uur gaat volgen en het activiteitsritme van 33,4 uur. De tweede persoon desynchroniseert na 18 dagen. Zijn temperatuurrhythme krijgt een circadiane periode van 25,0 uur, zijn activiteitsritme van 16,6 uur.

Zeitgebers

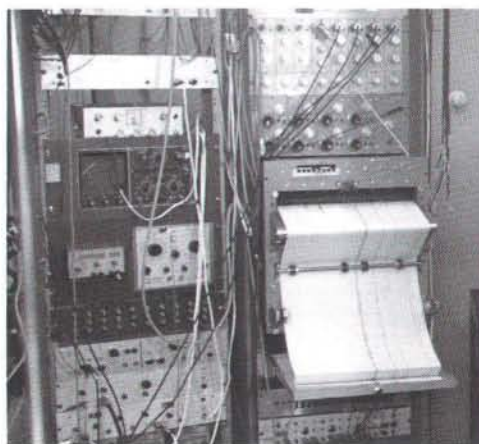
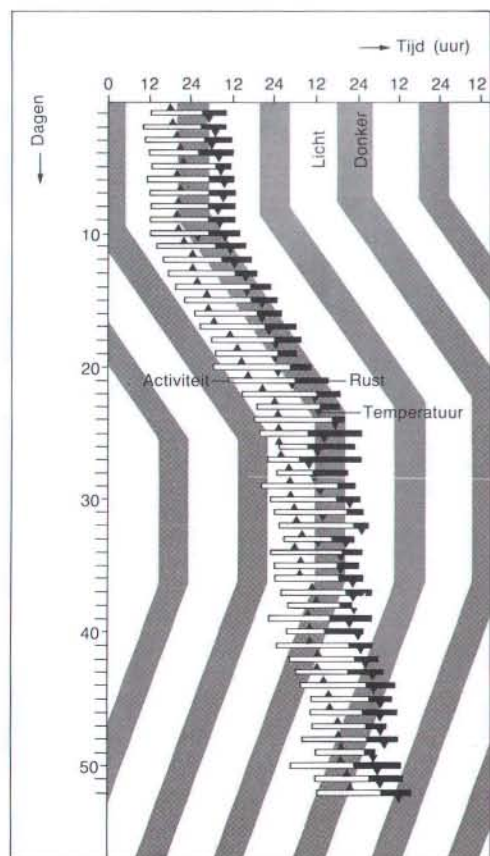
Onder normale omstandigheden worden circadiane ritmen aan de 24-uursperiode gekoppeld door periodieke omgevingsfactoren, de *Zeitgebers* of synchronisatoren. Voor de meeste dieren is de licht-donker afwisseling een van de meest krachtige Zeitgebers. Bij mensen ligt dat gecompliceerder. Zolang zij tijdens isolatieproeven kunnen beschikken over een leeslamp die zij naar believen kunnen gebruiken, vertonen zij een freerunning ritme, ook indien hun kamer een van buitenaf gecontroleerde licht-donker afwisseling heeft. Dit heeft als gevolg dat zij op sommige dagen lezen tijdens 'donker' en slapen in een helverlicht vertrek.

Pas wanneer door de proefpersoon aan de licht-donker afwisseling een bepaalde waarde

wordt toegekend werkt deze synchroniserend. Door bijv. op het moment van lichtwisseling een gongslag te laten horen als signaal voor het verzamelen van urine, gaat zo'n 'verrijkte' licht-donker afwisseling als Zeitgeber functioneren. Het wordt dan zelfs mogelijk om de ritmen te entraineren aan andere perioden dan 24 uren (zie fig. 3). Wanneer de periode echter korter dan 23 of langer dan 28 uur wordt, treedt er in het algemeen freerunning op.

Ontstaan en veroudering van ritmen

Zijn biologische ritmen aangeboren of ontwikkelen zij zich eerst nadat het organisme enige tijd in het milieu heeft doorgebracht? Uit dierexperimenten waarbij muizen gedurende vele generaties onder constante omstandigheden werden gehouden, is gebleken dat het ver-



Boven: Een slaap-polygrafie opstelling. Tijdens de slaap worden via elektroden verschillende parameters gemeten. Naast uiteraard gegevens over de slaap en het dromen, kunnen we zo ook circadiane gegevens verkrijgen.

Links: Fig. 3. Activiteits- en temperatuurritme van een proefpersoon in een isolatiekamer met licht-donker wisseling. De proefpersoon had een leeslamp ter beschikking en kreeg gongsignalen als Zeitgebers. Bij een hem opgedrongen dag van 25,7 uur blijven zijn ritmen geëntreind. Bij een dag van 22,7 uur volgt hij echter niet meer en gaat over op een freerunning ritme van 25,2 uur.

mogen tot een circadiane ritmiek erfelijk is vastgelegd.

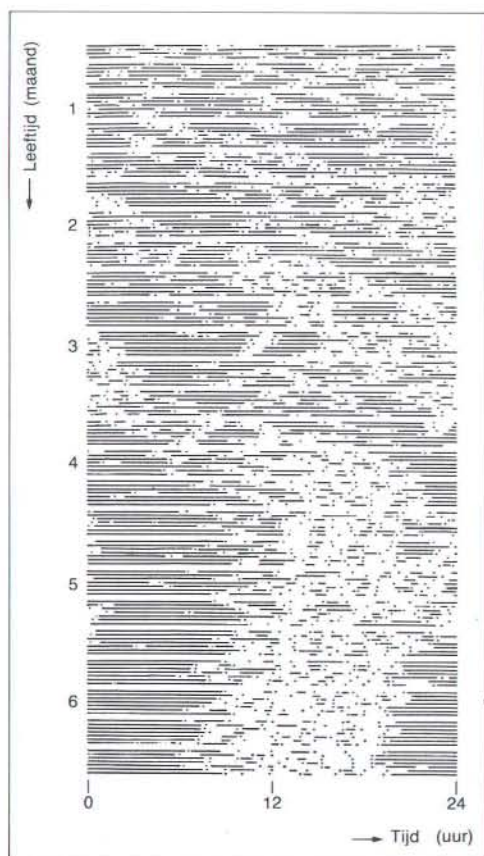
Bij de mens gelden wat dit betreft twee algemene principes. Het ene is dat de verschillende ritmen op verschillende tijdstippen na de geboorte ontstaan, en het andere dat de meeste van deze ritmen een rijpingsproces lijken door te maken. Van aritmie gaan we via een 24-uurs-ritme naar het geëntreineerde ritme. Bekend is de evolutie in het slaapritme en voedingsritme van pasgeboren babies (zie fig. 4). Pas tijdens het 2e jaar ontwikkelt er zich een ritme in de concentratie van bijniesteroiden in het plasma.

Maar ook binnen eenzelfde orgaan zijn er verschillen in rijping aanwezig, bijv. bij de nier. Tussen de zesde en de zestiende week na de geboorte ontstaat er een ritme in de totale urineproductie, zoals ook het geval is voor



Boven: Om niet alleen tijdens de slaap te kunnen meten zijn er ook draagbare toestelletjes die overdag meegedragen kunnen worden.

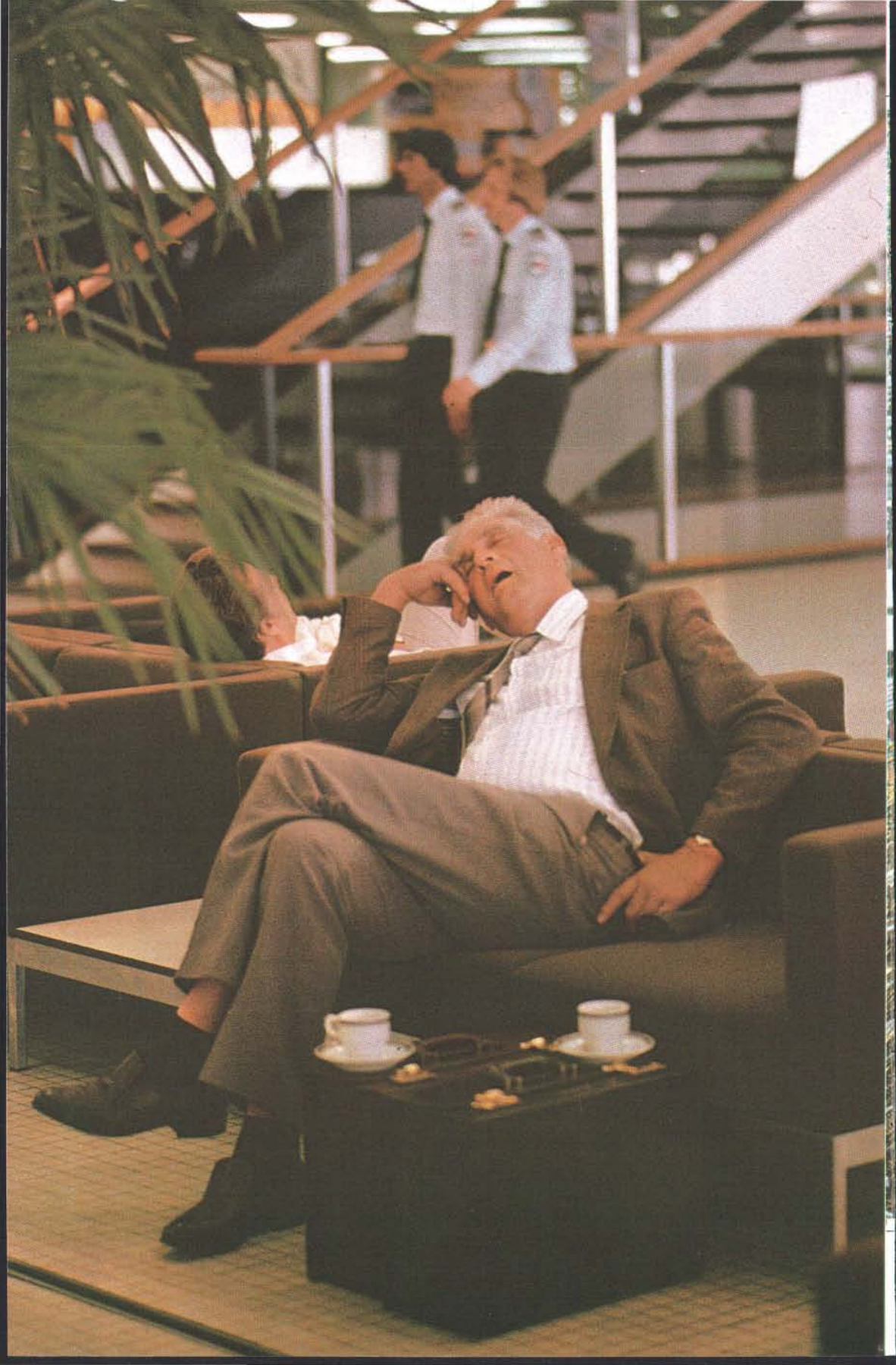
Links: Fig. 4. De ontwikkeling van het slaap-waak ritme van een baby. De zwarte lijnen geven slaaptijden weer, gedurende de witte gebieden was het kind wakker. Van aritmie gaan we via een polyfasisch ritme naar een geëntreineerd ritme (vanaf 4 maand).



de natrium-, kalium- en ureumuitscheiding. Daarentegen zijn de fosfaat- en chlooruitscheidingsritmen pas na vier tot vijf maanden meetbaar.

Naast het zich ontwikkelen van een 24-uurs-periodiciteit neemt ook de amplitude van de ritmen tijdens rijping toe. In het algemeen blijft de gemiddelde waarde gelijk maar worden de pieken en dalen rond dit gemiddelde meer uitgesproken.

Tijdens veroudering verandert het ritme opnieuw. Evenals bij de ontwikkeling ervan zien we ook nu dat er veranderingen optreden in de amplitude van de ritmen. Sommige ritmen vlakken geleidelijk af (kaliumuitscheiding, groeihormoon- en geslachtshormoonspiegels), en kunnen zelfs geheel verdwijnen. Andere ritmen blijven echter tot op hoge leeftijd, zelfs bij dementerende patiënten, onverminderd aanwezig (plasmacortison).



Na een lange vlucht voelen we ons katerig en uitgeput, meer dan de vermoeienissen van de reis laten verwachten. Dat is te wijten aan het verschil tussen onze interne tijd en de reële tijd. Koffie maakt dat vaak nog erger.



De transatlantische kater

Sinds de uitvinding van het kunstlicht en de ontwikkeling van de luchtvaart is de mens niet meer gebonden aan de ritmen in zijn omgeving. Hij kan nu tijdens de nachtelijke uren actief blijven, hetgeen uiteindelijk geleid heeft tot de ontwikkeling van ploegendiensten. Daarnaast kunnen heden ten dage supersnelle jets talloze passagiers binnen korte tijd over grote afstand verplaatsen, waardoor er abrupte verschuivingen in omgevingstijd gaan optreden. Hierdoor ontstaat een beeld dat bekend staat als de 'jet-lag', de *transatlantische kater*.

Hoewel het ziektebeeld van persoon tot persoon verschillend is, zijn er toch een aantal algemene verschijnselen. De mensen zijn bij aankomst moe, hebben een gevoel van algemene malaise, slapen slecht of in het geheel niet en krijgen maag- en darmklachten. Aandacht en concentratievermogen zijn slecht en vaak vertonen zij, vooral na een oostwaartse vlucht, tekenen van zwaarmoedigheid. Na een aantal dagen verminderen de klachten en globaal na een week is de transatlantische reiziger aangepast aan het nieuwe tijdschema.

Een biologische verklaring van het beeld wordt bemoeilijkt doordat een aantal aspecten door elkaar heen loopt. Allereerst is er de fysieke vermoeidheid en stress van de reis zelf, daarnaast de veranderde uitwendige tijdsigna-

lering en tenslotte is er de in het organisme verstoorte circadiane organisatie.

Na zo'n vlucht is de slaap niet alleen veranderd van tijdstip maar ook van aard. Analyse van de elektrische hersenactiviteit laat zien dat de slaapstadia ontregeld zijn. Neemt normaal de duur van droomslaap toe naarmate de nacht verstrijkt, na een transatlantische vlucht is een aanzienlijk deel van deze droomslaap aanwezig juist aan het begin van de nacht.

Naast het pure slaaptekort zijn ook de biologische ritmen in ons lichaam ontregeld. Na een transatlantische vlucht duurt het 7 tot 8 dagen voordat het lichaamstemperatuur-ritme zich heeft ingesteld op het nieuwe tijdschema. Tijdens deze 'aanpassingsfase' ziet men soms het ritme onregelmatig worden, of bifasisch met een piek op het oude maximum en een tweede op het nieuwe, maar soms ook volledig verdwijnen. Eenzelfde ontregeld gedrag ziet men ook voor het prestatievermogen. Alle taken die parallel aan het ritme van de lichaamstemperatuur lopen worden blijkbaar op een vergelijkbare wijze ontregeld.

Dat deze effecten worden veroorzaakt door de verandering in synchronisatiesignalen van de nieuwe omgeving en niet volledig te wijten zijn aan de invloed van stress, wordt aannemelijk wanneer de vluchten worden gesimuleerd in experimentele isolatie, waarbij de stressfactor voor de proefpersonen in het algemeen minimaal of afwezig blijkt te zijn. Ook waren in het geval van noord-zuid vluchten (binnen één tijdzone) de nadelige effecten na een dag verdwenen, in tegenstelling tot vluchten waarbij meerdere tijdzones werden gepasseerd.

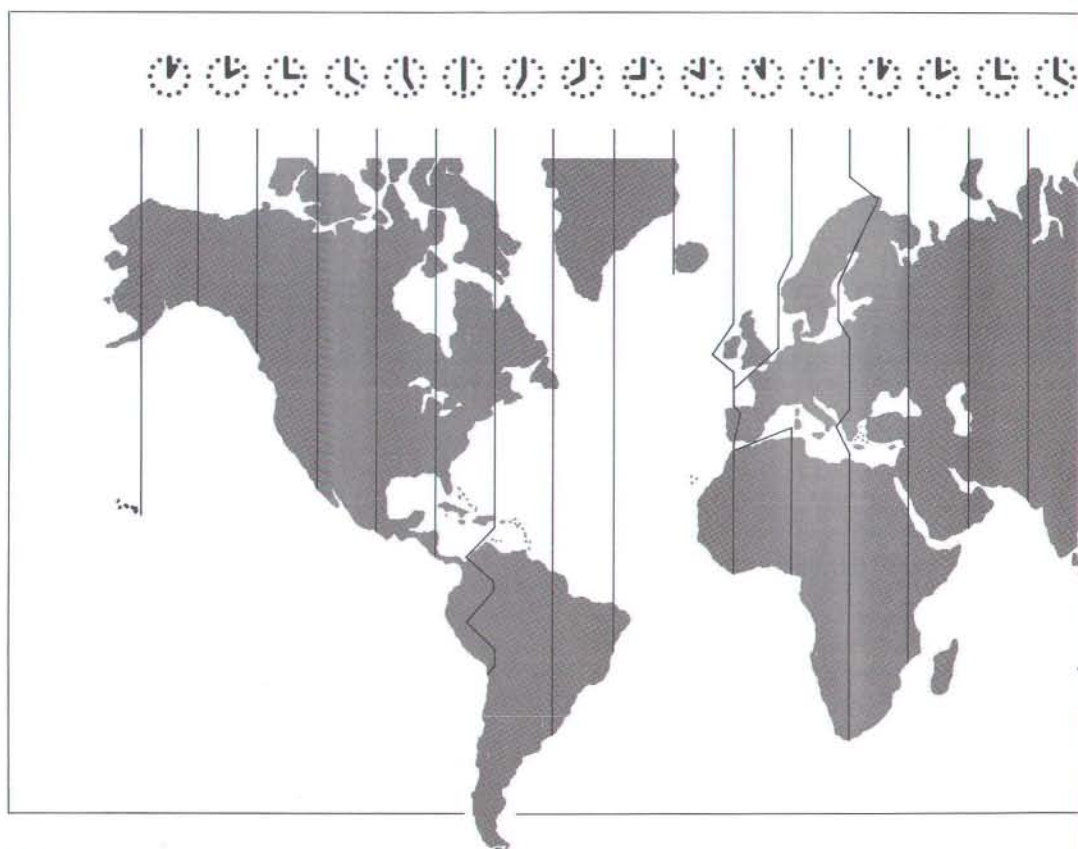
Gevolgen

Wat is het gevolg van jet-lag voor de gehele circadiane organisatie, voor het ingewikkelde samenspel van de talloze individuele ritmen? Sommige ritmen gaan vertragen, andere juist versnellen om zich aan het nieuwe tijdschema aan te kunnen passen. De grootte van de schommeling in lichaamstemperatuur blijkt een redelijk betrouwbare maat voor een voorspelling over de aanpassingssnelheid. Het is alsof de amplitude van een circadiaan ritme de mate van stabiliteit aangeeft van iemands circadiane systeem.

Kennelijk is het circadiane systeem van sommige mensen minder gevoelig voor een ontregeling.

geling dan dat van anderen. Zo zijn er aanwijzingen dat met name avondmensen er minder gevoelig voor zijn dan ochtendmensen. In ieder geval worden naar mate men ouder wordt de klachten steeds sterker.

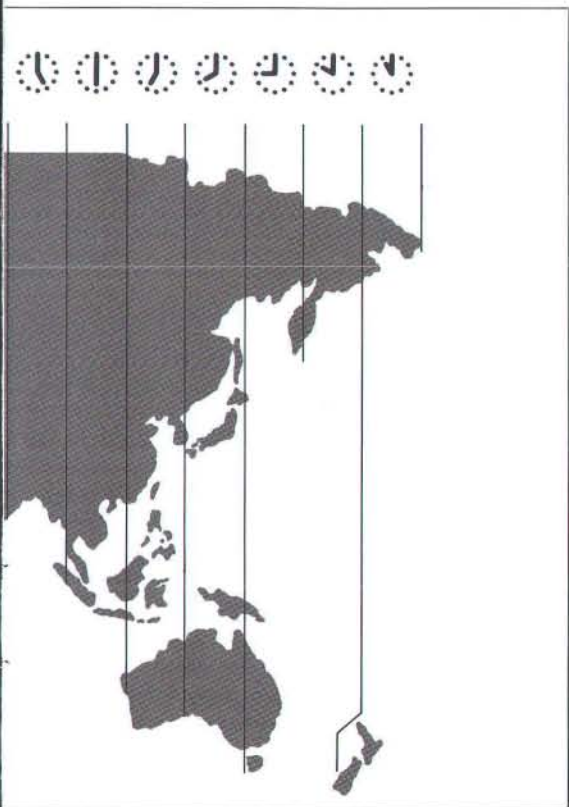
De gevolgen van transatlantische katers liggen op een tweetal terreinen. Ten eerste is er het effect van de stress en slaapstoornissen. Door aan de hand van het logboek de slaaptijden van vliegtuigbemanningen na te gaan wordt het duidelijk dat er een cumulatief slaaptekort ontstaat dat vooral lijkt te worden opgebouwd in de enkele vrije dagen tussen de vluchten. Ondanks het slaaptekort blijkt het prestatievermogen tijdens lange vluchten bijzonder weinig te worden verstoord. Dit wordt toegeschreven aan het feit dat door verhoogde inzet het vermoeidheidseffect, in ieder geval tijdelijk, kan worden gemaskeerd. Pas na een vlucht, wanneer alle stress wegvalt, wordt het duidelijk dat het prestatievermogen daadwerkelijk is verminderd.





Links en onder: Als we al 's nachts vertrekken is onze weerstand al een stuk minder. Alcoholische dranken en een overladen maag kunnen die nog verder ondermijnen.

Linksonder: Fig. 5. De uurzones op aarde. Omwille van het intensief verkeer houdt het grootste deel van Europa dezelfde tijd aan.



Aanpassing

Niet alleen het passeren van tijdzones is belangrijk, ook de richting waarin (zie fig. 5). Aanpassing aan een oostwaartse vlucht (dus naar landen wier klok vóór staat op de onze), verloopt trager dan aan een westwaartse, een effect dat ook door simulatieproeven bevestigd wordt. Hoe komt deze asymmetrie tot stand? Waarom is aanpassing aan tijdvertraging makkelijker dan aan tijdversnelling?

Een van de mogelijke verklaringen is dat de periode van het endogene ritme van de mens onder freerunning condities in het algemeen langer dan 24 uur is. Adaptatie waarbij de fasen van het ritme elke dag wat later moeten optreden zou hierdoor gemakkelijker kunnen plaatsvinden. Proefdieren die een endogene periode van korter dan 24 uur bezitten passen zich inderdaad gemakkelijker aan een tijdversnelling aan.

De snelheid waarmee de heraanpassing tot stand komt vertoont duidelijke individuele verschillen tussen de verschillende reizigers. Zij is niet alleen afhankelijk van het gemeten ritme maar ook van de richting en het aantal gepasseerde tijdzones en van de sterkte van de in de nieuwe omgeving aanwezige synchronisa-

tiesignalen. Door optimaal gebruik te maken van aanwezige synchronisatiesignalen kan de aanpassingstijd worden bekort.

Het beste advies voor de reiziger die zich snel wil aanpassen aan zijn nieuwe omgeving is om onmiddellijk actief te zijn tijdens de nieuwe dagtijd, te slapen tijdens de nieuwe nacht, op lokale tijdstippen de maaltijden te gebruiken en overdag te vertoeven in goed verlichte ruimten met een maximum aan sociaal contact (zie intermezzo).

Door tal van organisaties worden formules gehanteerd waaruit op grond van vertrektijd-aankomsttijd-reistijd en het aantal gepasseerde tijdzones, een hersteltijd kan worden berekend waarbinnen door topfunctionarissen geen belangrijke beslissingen mogen worden genomen. Hoewel deze sleutel meestal gebaseerd is op een analyse van het herstel van het temperatuursrhythme en bepaalde aannames aanvechtbaar zijn, is het praktisch gezien toch wel een goed hulpmiddel.

Onder: Drukte in de transithal van een vliegveld. Het is aan te raden zich meteen volgens de nieuwe tijd te gedragen. Naarmate meer tijdzones gepasseerd zijn zal de herstelfase langer duren, hoewel niet evenredig met het aantal. De adaptatie verloopt de eerste paar dagen snel maar het gaat dan trager. De vuistregel is één dag aanpassing per uur tijdsverschil, met sterke individuele verschillen.

Rechts: Voor sommige zakenlieden moet zelfs de tijd in het vliegtuig nog renderen. Het gevolg is dan wel dat ze nadrukkelijk gesynchroniseerd blijven met de tijdzone van vertrek, wat de kans op een reiskater verhoogt.





Katermiddelen

Ook farmacologisch heeft men getracht de aanpassing te beïnvloeden. In principe zijn tal van stoffen in staat tot het opwekken van faseverschuivingen, niet alleen bijzondere zoals remmers van de eiwitsynthese (puromycine en chloramphenicol) maar ook heel alledaagse zoals theophylline (in thee), cafeïne (koffie) en ethanol (alcoholische dranken).

Dit heeft dan weer geleid tot een uiterst complex dieetvoorschrift waarbij men uitgaat van de gedachte dat het toedienen van voedsel op een bepaald tijdstip dient als synchronisatiesignaal, dat nog ondersteund wordt door koffie en thee. Door tijdens het begin van de waakfase de maaltijd eiwitrijk te maken en koolhydraatrijk bij het begin van de slaapfase wordt volgens bepaalde onderzoekers het re-adaptatieproces versneld.

Een probleem met de meeste van deze farmaca is echter dat zij ten eerste verschillend inwerken op de ritmen, dus op zich al een interne desynchronisatie tot stand brengen, en daarnaast vaak ongewenste bijwerkingen hebben. Afgezien van de bovengenoemde voorschriften is er op dit moment nog geen duidelijk 'anti-lag voorschrift' voorhanden.

Het NASA-recept

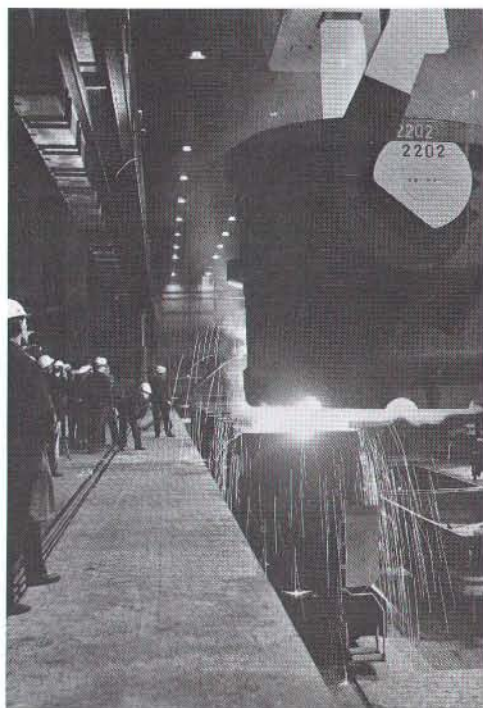
Een onderzoeksgroep van de NASA, onder leiding van dr. Winget, is al een hele tijd bezig met het probleem van de bioritmiek. In de ruimte kent men uiteraard niet de normale dag-nacht afwisseling. Bovendien werken ruimtevaarders zo al onder extreme belasting en maakt alles wat hun prestatievermogen nadelig beïnvloedt de zaak alleen maar erger. Vandaar dat de NASA sterk geïnteresseerd is in de biologische ritmen bij de mens en de nadelige effecten van hun ontregeling. Het probleem zal in de toekomst alleen maar belangrijker worden, als eens de ruimtestations langdurig bemand zullen worden.

Uit dit alles is een reeks aanbevelingen geresulteerd voor mensen met een ontregeld circadiaan systeem, zoals na een transatlantische reis. Hoewel het recept bij de auteur geen uitwerking had, werkt het bij een hele reeks mensen wel degelijk. Die aanbevelingen zijn de volgende:

Wikkel de belangrijkste zaken meteen na het ontwaken af.

Rijd geen auto en gebruik geen werktuigen als u een slaperig of gedesoriënteerd gevoel hebt.

Neem uw stevigste maaltijd zo snel mogelijk na het ontwaken.



Om technische redenen, zoals het feit dat een hoogoven niet stilgelegd kan worden, of om maatschappelijke redenen, zoals de nood aan snelle postbestelling, gaan sommige bedrijven dag en nacht door. Voor de werknemers betekent dat een werkcyclus die niet overeenstemt met hun normale circadiane cyclus.



Verminder uw energie-inname lichtjes en overlaad uw spijsvertering niet.

Vermijd zout, koffie, bier, wijn en sterke drank, cafeïne kan uw prestaties wel verbeteren, maar alleen als het op een piekmoment ingenomen wordt, zoals op het hoogtepunt van uw temperatuurcyclus.

Gebruik alleen de voorgeschreven geneesmiddelen. Amfetamines en slaappillen zullen u niet helpen. Zij hebben bijwerkingen (kater) en verstoren uw droomslaap, die u net nodig hebt.

Ploegendienst

Terwijl het merendeel van het mensdom 's nachts slaapt en overdag actief is, werkt of vrije tijd heeft, is dit voor een aantal mensen niet het geval. Om uiteenlopende redenen is 15 tot 25 procent van de werkende bevolking op een of andere wijze betrokken bij het werken in ploegdienst. Zo'n dienst kan variëren in werkduur, in het tijdstip waarop wordt gewerkt (ochtend, avond of nacht) en in de frequentie van overschakeling naar een andere dienst. Sommige diensten wisselen om de 1 of 2 dagen, andere na enkele weken en weer andere zijn vrijwel invariabel.

Toen tijdens de Eerste Wereldoorlog de wapenindustrie voor het eerst op grote schaal nachtdiensten invoerde kwam bij de werknemers een buitengewoon hoog percentage maag-darmklachten voor (de kans op een maagzweer voor de nachtwerker was 10 maal hoger). Opvallend echter is dat sinds de jaren vijftig de verschillen aanzienlijk minder zijn geworden. Een verklaring hiervoor is een selectieproces waarbij de ploegenwerker met klachten uit de nachtdienst verdween.

Wanneer echter het klachtenpatroon van degenen die (moeten) ophouden met nachtwerk wordt geanalyseerd, gaat het beeld er geheel anders uitzien. Zo'n 20 procent van die mensen heeft slaapklachten voorafgaand aan de nachtdienst. Tijdens de dienst klaagt 90 procent over slapeloosheid en chronische vermoeidheid. In deze groep komen 2-3 maal zoveel maag-darmproblemen voor dan in de controlegroep. Zweren van maag en twaalfvingerige darm en maagontsteking behoren tot de meest voorkomende afwijkingen. Geen verschillen worden gevonden in hart- en vaatziekten of neurologische afwijkingen.

Een belangrijke oorzaak van het klachtenpatroon ligt voor de hand. Nachtwerkers slapen overdag gemiddeld twee uur minder dan tijdens een dagdienst met slaap 's nachts. Niet alleen veroorzaakt de omgeving lawaai, maar bovendien zijn in veel gevallen de endogene biologische ritmen niet aan het nieuwe dienstrooster aangepast zodat men tracht te slapen tijdens de normale uren van maximale waakzaamheid. In hoeverre het veranderde maaltijdenpatroon en de stress verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van maag-darmklachten is vooralsnog onduidelijk.



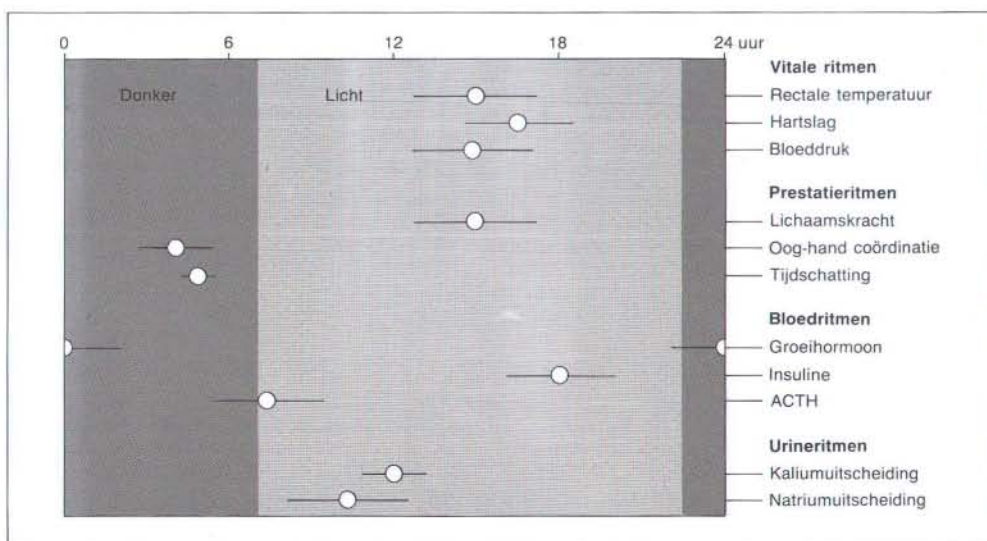
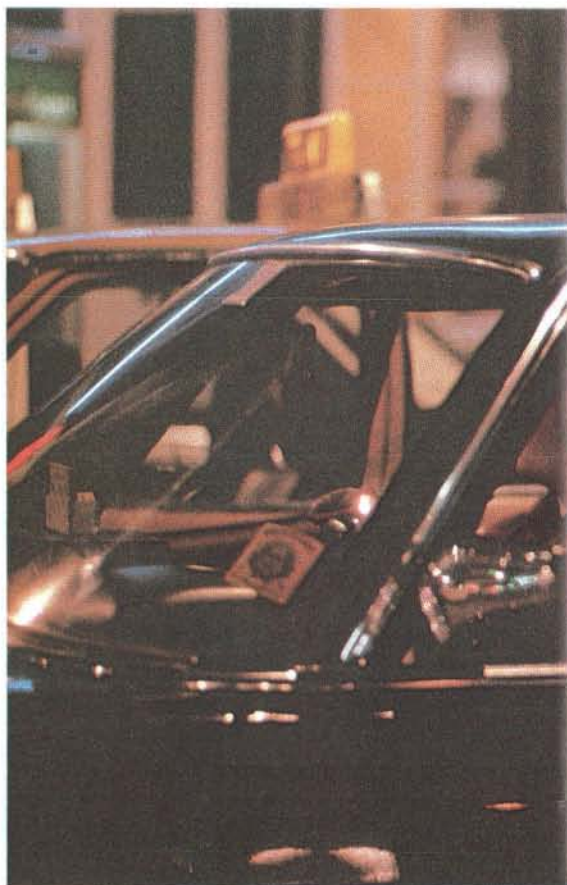
Op de vraag of het werken in ploegendienst op de lange duur onschadelijk is, ook voor die groep welke weinig of geen klachten meldt, valt op dit moment geen gestaafd antwoord te geven. Dierexperimenteel zijn mogelijke nadelige effecten op de levensduur beschreven; in hoeverre dit veralgemeend kan worden naar de mens is echter een open vraag.

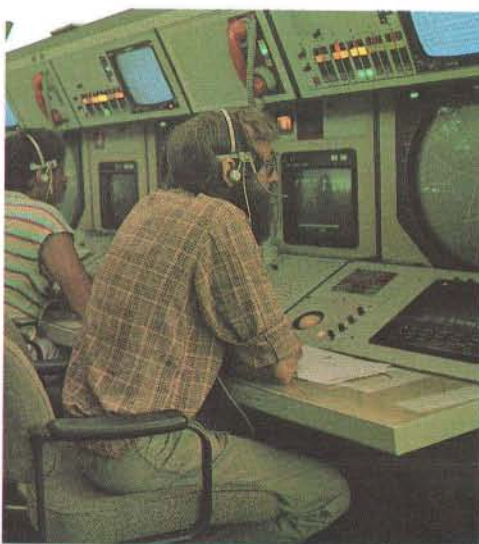
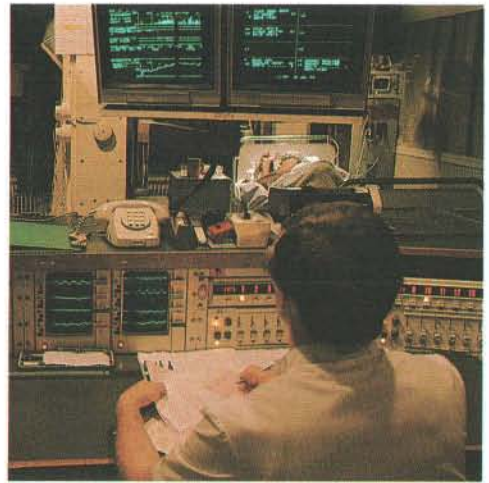
Wisselende diensten

Belangrijker dan het feit of een dienst valt in de ochtend, avond of nacht, is de mate waarin de dienst wisselt. Het is immers te verwachten dat een dienst die elke een à twee dagen wisselt niet of nauwelijks verandering in het circadiane systeem zal veroorzaken, zodat slechts met een prestatiedaling rond 3-5 uur 's nachts rekening moet worden gehouden.

Onze moderne verstedelijkte maatschappij is zo ingewikkeld geworden en zo onafhankelijk van de natuur dat ze vaak tegennatuurlijk en dehumaniserend werkt. Van de andere zijde is moeilijk in te zien hoe ons leven zou zijn zonder een aantal bedrijfstakken en diensten die een circadiane aanpassing vergen.

Onder: Fig. 6. Een aantal ritmen in het menselijk lichaam. Aangegeven zijn de gemiddelde maxima met hun standaardafwijking. Nachtwerk vereist dat een aantal maxima naar 's nachts verschoven worden, maar de andere Zeitgebers gaan dat tegen.



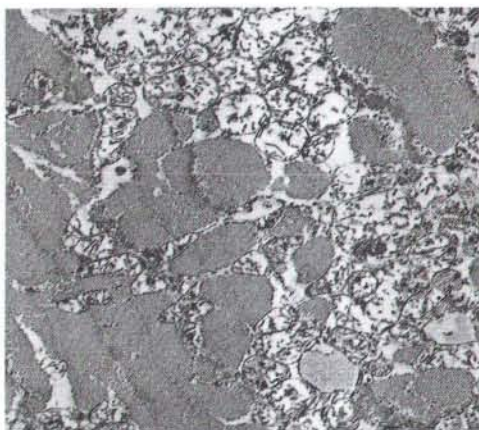


Diensten die een week of langer aanhouden zullen wel verschuivingen in de circadiane ritmiek kunnen veroorzaken. Metingen van de lichaamstemperatuur wijzen in deze richting. Bij een nachtdienst van 21 aaneengesloten dagen wordt er tijdens de eerste nacht geen verschil met de voorgaande periode gezien. Daarna vervlakt het ritme enkele dagen. Overdag daalt de temperatuur, 's nachts treedt er een stijging op. Na een week is het temperatuurspatroon omgekeerd. Metingen van het prestatievermogen laten een vergelijkbaar beeld zien. Opmerkelijk is dat een snelle aanpassing optreedt wanneer weer teruggeschakeld wordt naar een dagdienst. Dit speelt bijvoorbeeld een grote rol bij een weekdienst waarin het week-einde vrij is en de in die week moeizaam opgebouwde adaptatie dan in een dag weer teniet wordt gedaan.



Boven: Bij de organisatie van ploegendienst wordt vooral rekening gehouden met organisatorische eenvoud en gemak, veel meer dan met de biologische klok van de werknemers. Vooral bij werk zoals dit, dat een voortdurende alertheid en concentratie vergt, is dat niet zo evident. Pas langzaam begint men in te zien dat een chronobiologische organisatie voordelig zou kunnen zijn voor werknemer én bedrijf.

Rechts: Een chronobiologisch toedieningsschema kan de schadelijke neveneffecten van geneesmiddelen sterk verminderen. We zien hier een normale dwarsgestreepte hartspier met mitochondria tussen de myofibrillen. Geheel rechts een hartspier met adriamycine intoxicatie. De myofibrillen vervallen, het aantal mitochondria neemt toe en de mitochondria degenereren tot vacuolen. (Vergroting telkens 4300 x).



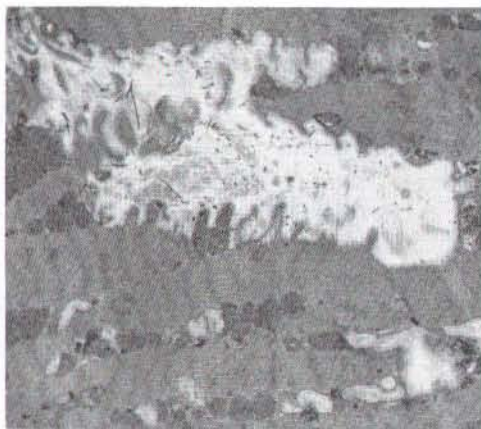
Hieruit wordt tevens het verschil tussen nachtdienst en reiskater duidelijk. Bij een jetlag zijn alle Zeitgebers uit de omgeving in tijd verschoven. Bij een nachtdienst niet. Het slaap-waak ritme wordt weliswaar omgekeerd, maar alle sociale en familieritmen verlopen nog volgens een daarmee tegenstrijdig patroon (zie fig. 6). De verdeling van slaap-werk-vrije tijd is veranderd in slaap-vrije tijd-werk. Toch zijn er ondanks alles 'tolerante ploegenwerkers', de mensen zonder klachten. Opvallend is dat deze groep in het algemeen ritmen met grote amplitude heeft.

Werkzaamheid van geneesmiddelen

Wanneer we ons realiseren dat opname- en uitscheidingsorganen zijn opgebouwd uit weefsels die in vorm en functie aan een ritmiek onderhevig zijn, dat daarnaast celmetabolisme, membraantransport en prikkelbaarheid evenmin constant zijn, is het niet moeilijk om in te zien dat geneesmiddelen op verschillende tijdstippen van de dag in werkzaamheid verschillen zullen en ook in veelal ongewenste bijwerkingen. Sterker nog, de ritmen in ons lichaam vereisen geen gelijke, maar juist een on-

gelijke dosering van stoffen, aangepast aan het gevoeligheidspatroon van het doelorgaan of het doelweefsel.

Lidocaine, een middel voor plaatselijke verdoving, veroorzaakt pijnloosheid waarvan de duur verschillend is op verschillende tijden van de dag. 's Avonds laat of 's morgens vroeg ingespoten heeft het een gemiddelde werkingsduur van 25 minuten. Wanneer eenzelfde dosis rond drie uur 's middags wordt gegeven duurt het 50 minuten voordat de pijngevoeligheid terugkeert. Bij een allergietest zal in de huid gespoten histamine 's ochtends een zwakkere reactie teweeg brengen dan 's middags. Het natriumsalicylaat dat bij rheuma wordt toegediend als pijnstillert, werkt langer en beter wanneer het 's avonds wordt gegeven. Gebleken is dat de uitscheiding via de nier 's morgens veel sneller plaats vindt.



Geneesmiddelen hebben naast de gewenste, ook heel vaak ongewenste, zelfs schadelijke bijwerkingen. De pijnstillert indometacine kan 's avonds met veel minder bijwerkingen worden toegediend. Gebleken is dat dan bovendien een betere verdeling over het lichaam optreedt. Bepaalde ziektebeelden zoals reumatoïde arthritis, collageenziekten, asthma en leukemie vereisen langdurige toediening van het bijnierschorsormoon cortisol. De niet gewenste remming van de bijnierschors van de patiënt treedt aanzienlijk minder op wanneer het preparaat 's morgens wordt gegeven. Een veel gebruikt schema wordt dan tweederde tot driekwart van de dosis direct na het wakker worden en de rest vlak voor het slapen gaan.

Nog grotere problemen zijn aanwezig bij cytostatica, stoffen die bij kanker worden gegeven teneinde de celgroei te remmen. Ernstige beschadigingen van nieren, hart en beenmerg worden als bijwerkingen gezien. Ook hier blijkt een juiste timing belangrijk. Patiënten die behandeld worden volgens een 'chronobiologisch' schema geven een aanzienlijk langere overlevingsduur te zien dan vergelijkbare groepen die in het verleden volgens de klassieke toediening werden behandeld.

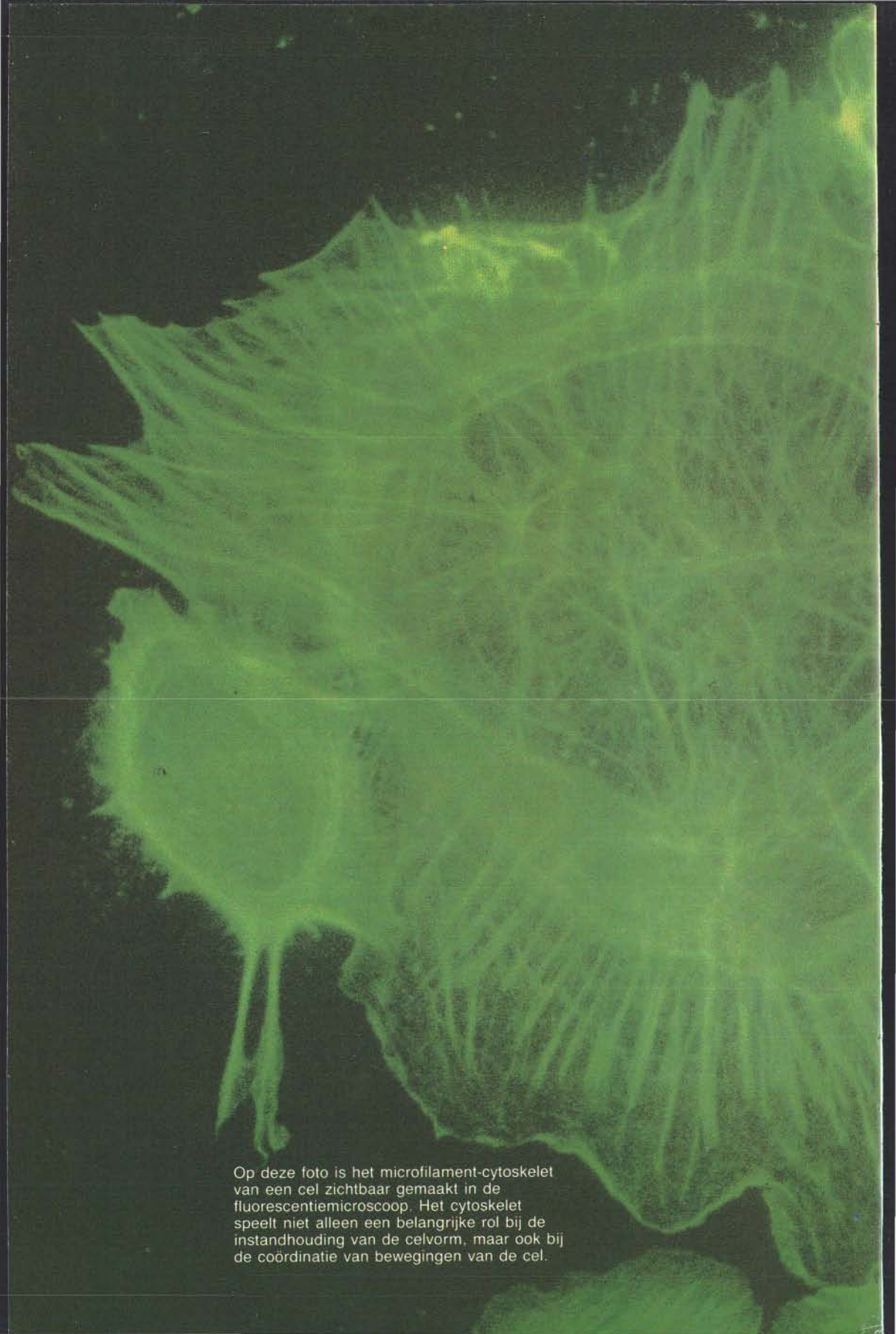
In dit verband valt er tenslotte nog een fascinerend dierexperiment te vermelden. Zwangere muizen en ratten die worden ingespoten met een middel waarvan bekend was dat het aangeboren afwijkingen veroorzaakt blijken gezonde jongen te krijgen wanneer het middel wordt ingespoten aan het begin van de activiteitsfase. Wanneer het echter wordt gegeven aan het begin van de rustfase komen er uitsluitend misvormde jongen ter wereld.

Literatuur

- Brady, J., (1982). *Biological timekeeping*. Cambridge University Press, Cambridge, New York.
ISBN 0 512 29899 7.
- Groos, G.A., Rietveld, W.J., (1981). *De biologische klok. Ritmen in de natuur*. *Natuur en Techniek* 49, 1, pag. 18-37.
- Palmer, J.D., (1976). *An introduction to biological rhythms*. Academic Press, New York.
ISBN 0 12 544450 8.
- Rietveld, W.J., (1979). *De biologische klok. Over de relatie tussen organismen en hun milieu*. *Intermediair* 49, pag. 13-21.

Bronvermelding illustraties

- F. Gerritsen, Amsterdam: pag. 678-679.
Bruce Coleman Ltd, Uxbridge: pag. 680-681.
A.N.P., Amsterdam: pag. 682-683.
- Vakgroep Psychofysiologie, Universiteit van Amsterdam: pag. 684, 685.
- Paul Mellaart, Maastricht: pag. 686, 687, 694, 695.
- Swissair, Amsterdam: pag. 688-689, 689.
- Sabena, Brussel: pag. 690, 691.
- Hoogovens, IJmuiden: pag. 693 links, 696 boven.
- P.T.T., Den Haag: pag. 692-693.
- Laboratorium voor Pathologie, Rijksuniversiteit Leiden: pag. 696, 697.



Op deze foto is het microfilament-cytoskelet van een cel zichtbaar gemaakt in de fluorescentiemicroscoop. Het cytoskelet speelt niet alleen een belangrijke rol bij de instandhouding van de celvorm, maar ook bij de coördinatie van bewegingen van de cel.



HET CYTOSKELET

Chassis en motor voor de cel

In bijna iedere kernhoudende cel zitten vezelstructuren waarvan de eiwitsamenstelling vrij recent is vastgesteld. Deze vezels kunnen in vier groepen worden onderverdeeld: de microfilamenten, de intermediaire filamenten, de microtrabeculae en de microtubuli. Deze vezelstructuren worden ook wel 'cytoskelet' genoemd en bepalen onder meer de vorm van de cel en spelen een rol bij bewegingen in de cel. Bij bepaalde ziektes treden veranderingen op in dit cytoskelet. Verder kan het bepalen van de aard van intermediaire filamenten in een bepaald weefseltype gebruikt worden bij de diagnose van kanker, of bij het vaststellen van bepaalde ziektes, zoals de ziekte van Alzheimer die tot dementie en uiteindelijk de dood leidt.

Frans C.S. Ramaekers

*Afdeling Pathologische Anatomie
Katholieke Universiteit Nijmegen*

Inleiding

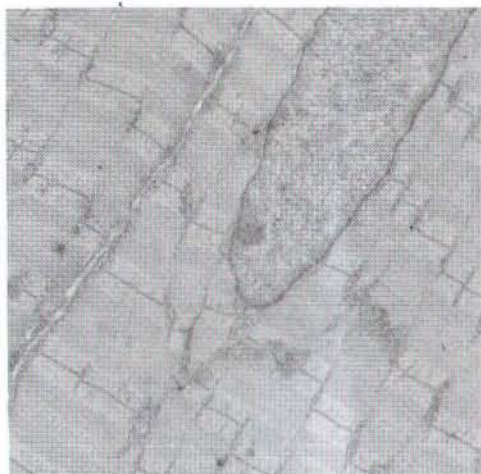
Tot voor kort dacht men dat de cel een soort zakje was, bestaande uit de celmembraan, met daarin het celsap (cytoplasma), een ongestructureerde vloeistof waarin allerlei celorganellen in principe vrijelijk konden bewegen. Recent onderzoek heeft echter in kernhoudende (eukaryotische) cellen een netwerk van eiwitvezels aangetoond, die een organiserende functie lijken te hebben. Deze vezelstructuren (filamenten) worden het 'cytoskelet' genoemd. Naast een mogelijke functie bij het instandhouden van de vorm van de cel en het op hun plaats houden van celorganellen, zijn deze vezels (of tenminste een gedeelte ervan) ook betrokken bij bewegingsprocessen die zich in de cel afspelen. Denk bijvoorbeeld maar eens aan de bewegingen die in een cel plaatsvinden gedurende de celdeling, of aan de trilhaartjes van een pantoffeldiertje. Cellen in weefselkweek bewegen zelfs in hun geheel over de ondergrond waarop ze groeien.

Het is daarom beter om naast cytoskeletaire ook van contractiele vezels te spreken. Voor het gemak zal in dit artikel echter toch de verzamelterm 'cytoskelet' gebruikt worden. We moeten bij het beschrijven van bepaalde functies van dit cytoskelet steeds in ons achterhoofd houden dat deze mogelijke functies nooit direct bewezen zijn, maar indirecte aanwijzingen hiervoor zijn verkregen.

De bouwstenen van het cytoskelet

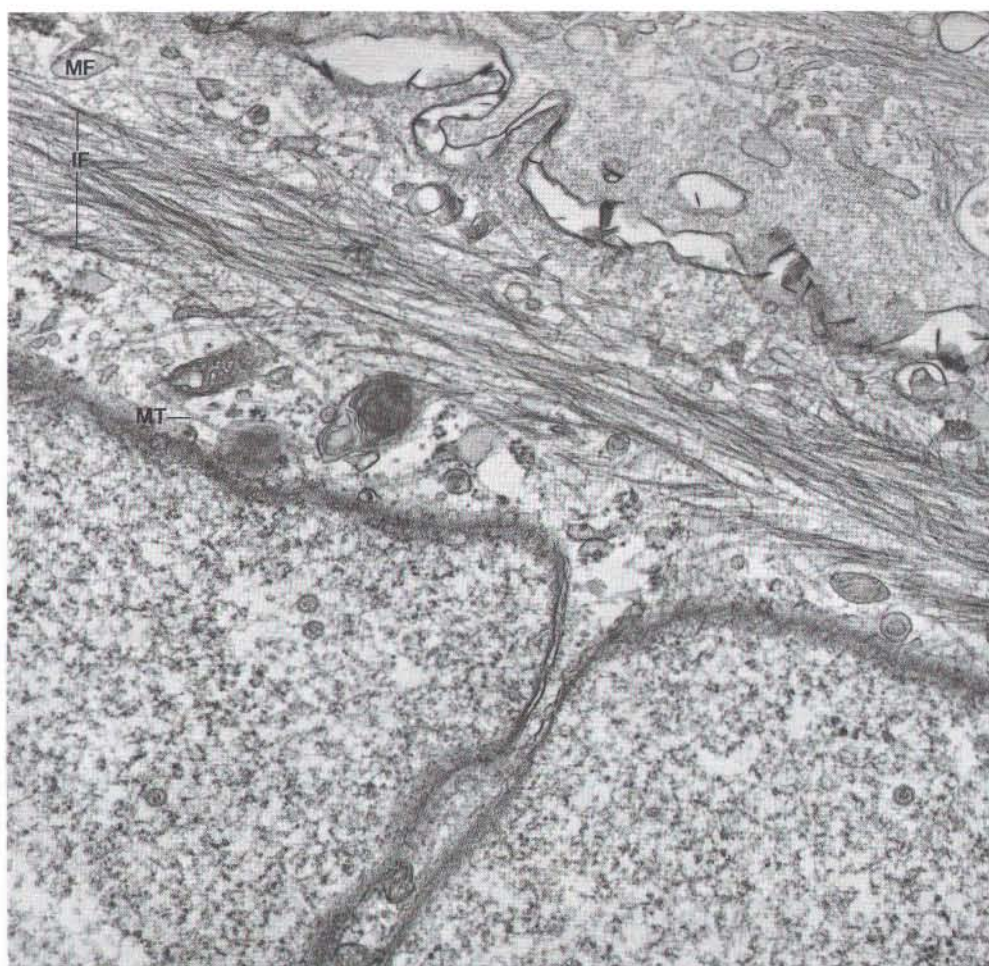
Wanneer we een cel bekijken in de elektronenmicroscopie dan kunnen we in zeer dunne coupes vezelstructuren in deze cel zien. Bij nader onderzoek kan een aantal groepen eiwitvezels (filamenten) herkend worden op grond van hun vezeldikte: microtubuli, microfilamenten en filamenten met een dikte die tussen die van beide voorgenoemde vezeltypen in ligt, de zgn. intermediaire filamenten.

Behalve in de elektronenmicroscopie kunnen deze structuren ook zichtbaar gemaakt worden met behulp van immunohistochemische technieken. De grote doorbraak werd verkregen door de toepassing van de immunofluorescentietechniek (zie het intermezzo), waarbij gebruik gemaakt wordt van specifieke antilichamen, die gericht zijn tegen de eiwitten waaruit de verschillende vezels opgebouwd



Boven: Tot voor kort dacht men dat actine een typisch spiereiwit was, vooral omdat spierweefsel zeer rijk is aan deze component. In de dwarsgestreepte spier vormen o.a. actinefilamenten (de dunne vezeltjes die in de lengterichting lopen) samen met myosinefilamenten (de dikkere en donkerdere vezels in de lengterichting) een zeer streng georganiseerd complex, het sarcomeer. Hierin hechten de actinefilamenten aan de Z-band (de donkere banden). De foto's tonen elektronenmicroscopische dwarsdoorsneden door de skeletspier van een muis bij twee verschillende vergrotingen (vergr. resp. 3900x en 15 500x).

Rechtsboven: Wanneer men een huidcel bekijkt m.b.v. de elektronenmicroscopie dan vallen drie typen vezelstructuren op, namelijk de microtubuli (25 nm), de microfilamenten (5-7 nm; MF) en vezels met een diameter die tussen die van de MT en MF in ligt, de zgn. intermediaire filamenten (10 nm; IF) (vergr. 25 000x).



zijn. Met behulp van de elektronenmicroscop en immuunhistochemische en biochemische technieken is men er in de afgelopen jaren in geslaagd de grote wirwar van vezelstructuren te ontknopen en ze beter te karakteriseren. Een aantal eigenschappen van de verschillende groepen kan als volgt worden samengevat:

De *microfilamenten* hebben een diameter van 5 tot 7 nanometer en zijn opgebouwd uit actine, een eiwit waarvan men zo'n tien jaar geleden dacht dat het specifiek was voor het spierweefsel. In de spier vormt actine de 5 nm filamenten waaruit het sarcomeer is opgebouwd. Deze microfilamenten zijn nu in zeer veel verschillende cellen aangetoond. Vooral in gekweekte cellen kunnen de microfilamen-

ten, die vaak bundels vormen, zeer fraai zichtbaar gemaakt worden met behulp van de indirecte immunofluorescentie techniek. Op deze microfilamentbundels kunnen ook nog andere eiwitten, zoals myosine en tropomyosine waarvan men lang gedacht heeft dat ook zij spierspecifiek waren, aangetoond worden.

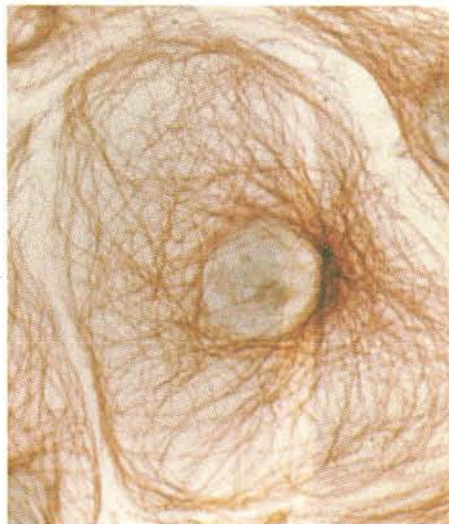
De *intermediaire filamenten* zijn 7 tot 11 nm dik. De eiwitsamenstelling van dit type niet-oplosbare vezels is weefsel-specifiek. Hierdoor kan men aan de hand van de samenstelling van hun intermediaire filamenten vijf basistypen weefsels onderscheiden. Dit vezeltype is ook in nagenoeg alle onderzochte celtypen aangetoond. Hierop komen we verderop in dit artikel terug.

Immuunfluorescentie- en immuunperoxydasetechnieken

Met behulp van de immuunfluorescentie- en immuunperoxydasemethoden is het bijna onbepaald mogelijk om bepaalde componenten specifiek in cellen aan te tonen en te lokaliseren. Dit wordt bereikt door gebruik te maken van specifieke en meestal speciaal gezuiverde antilichamen, die vaak subtiele verschillen op moleculair niveau kunnen detecteren.

De immuunfluorescentietechnieken die men tegenwoordig veel toepast in celbiologisch en klinisch onderzoek, werden ontwikkeld door Coons en medewerkers. In 1941 toonden zij aan dat fluorescerende stoffen (zoals fluoresceïne en rhodamine) aan antilichamen gekoppeld kunnen worden zonder een grote invloed te hebben op hun specificiteit en bindingscapaciteit.

Bij de directe immuunfluorescentietechniek wordt het specifieke antilichaam zelf voorzien van een fluorescerende molecule. Bij de indirecte methode echter wordt eerst het ongelabelde specifieke antilichaam (een immuunglobuline) op het te onderzoeken weefsel gebracht. Vervolgens wordt een gelabeld anti-immuunglobulineserum als tweede laag opgebracht (zie fig. 1-1). De lokalisatie van de fluorescerende groepen en dus van het antigeen dat men wil aantonen wordt zichtbaar gemaakt onder een fluorescentiemicroscoop (zie foto). In zo'n microscoop wordt licht afkomstig van een halogeenlamp of van een kwiklamp (al naar gelang de gewenste golflengte) via een spiegel en enkele kleurenfilters van boven af (door het objectief heen) op het preparaat gestraald. De label molecule zal dan aangestroomd worden en licht van een langere golflengte uitzenden. Fluoresceïne moet daarvoor aangestroomd worden met blauw licht (golflengte 490 nm) en geeft dan een groene fluorescentie,



terwijl rhodamine met groen licht (golflengte 560 nm) aangestroomd moet worden en dan een rode fluorescentie uitstraalt. Dit uitgezonden licht wordt via het objectief, een kleurenfilter en het oculair waargenomen.

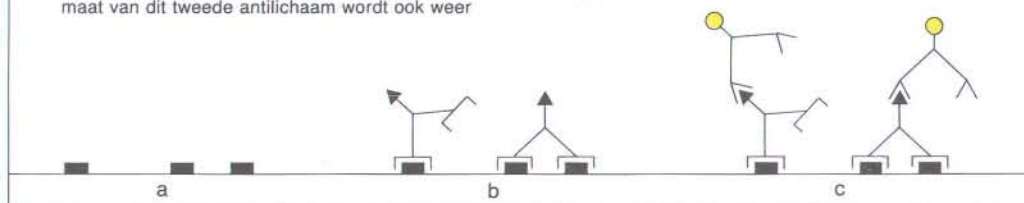
De indirecte immuunfluorescentiemethode heeft enkele duidelijke voordelen boven de directe methode, namelijk:

Men kan voor het aantonen van zeer veel verschillende typen antigenen volstaan met één type gelabeld (tweede) antilichaam, dat overigens commercieel verkrijgbaar is;

De indirecte methode is gevoeliger dan de directe methode;

Een weefselcoupe of gekweekte cel met antigeen (a). Binding van het eerste antilichaam (b) aan het antigeen. De overmaat antilichaam wordt weggespoeld. Binding van het tweede antilichaam (c) gelabeld met een fluorescerende molecule. Overmaat van dit tweede antilichaam wordt ook weer

weggespoeld. Aanstraling met licht van de goede golflengte (bijv. blauw licht) slaat de fluorescentielabel aan zodat deze licht met een langere golflengte (bijv. groen in het geval van fluoresceïne) gaat uitzenden (d).



Links: Deze microtubuli in een gekweekte niercel zijn zichtbaar gemaakt met behulp van antilichamen gericht tegen tubuline in de immunoperoxidase techniek (vergr. 38x).

Rechts: De fluorescentiemicroscop en zijn meest belangrijke onderdelen: 1. xenonlamp; 2. kwiklamp; 3. spiegelhuis; 4. tubes met lichtvelddiafragma; 5. buis met spiegel en verwisselbare filters; 6. objectief; 7. binoculaire tubes met verwisselbare spiegels; 8. oculairen; 9. automatische camera; 10. hoogspanningsbronnen voor de xenon- en kwiklamp.

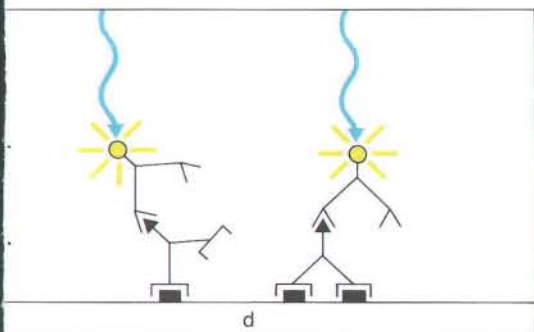


Het vaak waardevolle en met veel moeite verkregen specifieke eerste antilichaam hoeft niet aan allerlei chemische reacties en daaropvolgende zuiveringsstappen onderworpen te worden, waardoor verlies van activiteit kan optreden.

De immunoperoxidasetechnieken berusten, voor wat de eerste stappen betreft, op hetzelfde principe als de immunofluorescentietechnieken. In plaats van een fluorescerende molecule gebruikt men bij deze methode echter een enzym, een zogenaamde peroxidase, voor het labelen van het tweede antilichaam. Dit enzym is dan in staat om vrijwel kleurloze en oplosbare substraten in donkere kleurstoffen om te zetten die niet

in water oplosbaar zijn en dus in het preparaat neerslaan. Op de plaats van het antigeen ziet men dan dus een donkere (bruin of rood) neerslag. Deze methode heeft als voordeel dat geen fluorescentiemicroscop nodig is voor de beoordeling van de preparaten en dat de weefselstructuur zichtbaar gemaakt kan worden door nakleuring van de weefsel coupe met hematoxyline.

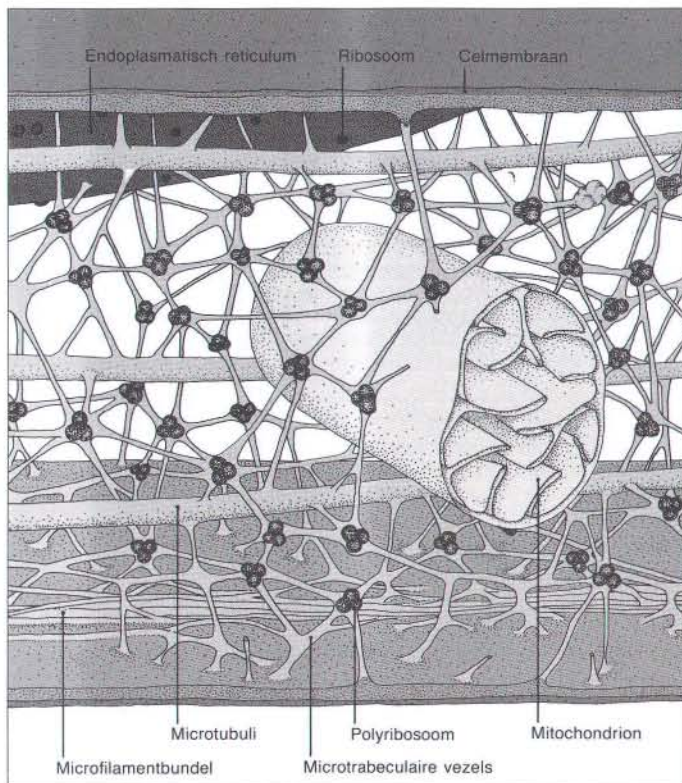
Omdat koppeling van een enzym aan een antilichaam gepaard gaat met een gedeeltelijk verlies van bindingscapaciteit en enzymactiviteit van dit complex is voor het gebruik van peroxidase als label nog een andere methode ontwikkeld, namelijk de zgn. peroxidase-anti-peroxidase techniek (PAP-techniek). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een complex van peroxidase met een specifiek antilichaam gevormd tegen dat peroxidase. Door deze 'truc' toe te passen blijft zowel de bindingscapaciteit van het antilichaam als de enzymactiviteit volledig intact en kunnen zeer kleine hoeveelheden antigeen aangetoond worden. De PAP-methode vereist echter wel een extra tussenstap, waarvoor een antilichaam gebruikt wordt dat zowel aan het eerste specifieke antilichaam bindt als aan het PAP-complex. Deze zeer gevoelige methode wordt vaak toegepast op paraffine ingebed materiaal dat vaak intensief gefixeerd is en waarin dus een groot deel van de antigene determinanten vernield is.



Microtubuli zijn holle buisvormige vezels met een doorsnede van 25 nm en opgebouwd uit tubuline. Over deze structuren verscheen reeds eerder een artikel in dit blad (Engelborgs, 1979). Voor verdere informatie over deze cytoskeletaire structuren verwijs ik dan ook naar dat artikel.

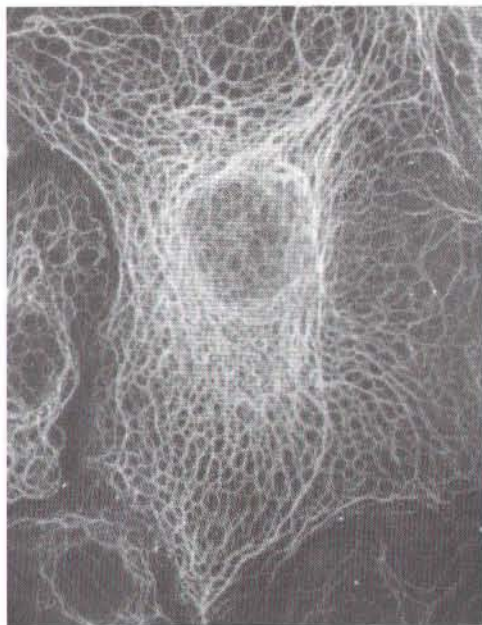
Een vierde type cytoskeletair netwerk wordt gevormd door de zgn. *microtrabeculae*, een zeer fijnmazige structuur opgebouwd uit 2 tot 3 nm dikke vezeltjes, waarin alle celorganen, inclusief polyribosomen en enzymssystemen als het ware zijn opgehangen. Deze grondsubstantie van de cel, zoals het genoemd wordt door Keith Porter, de ontdekker van deze structuur, bestaat hoogstwaarschijnlijk uit een groot aantal eiwitcomponenten, waaronder actine. De ontdekking van de microtrabeculae werd pas mogelijk door het gebruik van de hoogspanningselektronenmicroscop. Elektronen worden daarin door een spanningsveld van 1 megavolt (1 MV) dusdanig versneld dat ze

door de hele dikte van een cel heenschieten. Voor de conventionele elektronenmicroscop (die werkt met spanningen tot 100 kV) kan slechts gebruik gemaakt worden van ultradunne coupes, waarin de microtrabeculae slechts als een soort grijze achtergrond zichtbaar zijn. De mogelijkheid die de hoogspanningselektronenmicroscop biedt om driedimensionale beelden van delen van hele cellen te reconstrueren door twee foto's uit verschillende hoeken te maken, geven een zeer indrukwekkend en uitgebreid netwerk te zien dat contacten maakt met de beschreven filamenten, mitochondria, de kern enz. De resultaten van Porter en medewerkers worden echter nog steeds met enige reserve benaderd door celbiologen, biochemici en morfologen. Vooral de mogelijkheid van een fixatieartefact, waarbij door samenklontering van cellulair eiwit zulke dunne draden in de cel kunnen ontstaan, wordt nog als een mogelijke verklaring voor deze structuren aangevoerd.



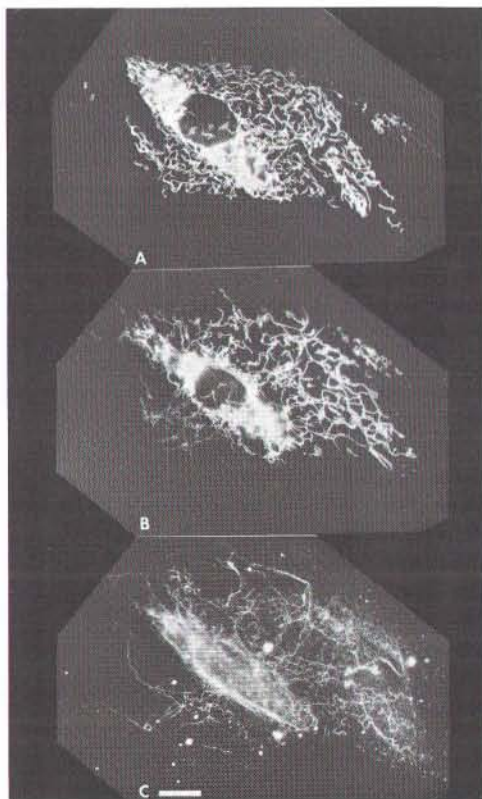
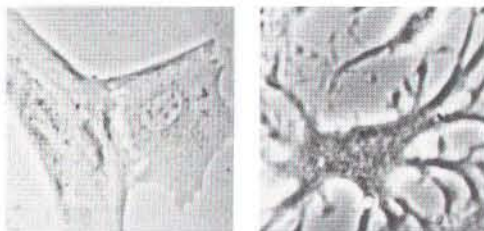
Links: Een schematische voorstelling van het cytoskelet. Celcomponenten zoals de kern, mitochondria, endoplasmatisch reticulum, polyribosomen die noodzakelijk zijn voor de aanmaak van eiwitten, celmembraan en ook microtubuli, microfilamenten en intermediaire filamenten vormen een complex geheel en zijn met elkaar verbonden door de dunne eiwitvezels van het microtrabeculaire netwerk (zie ook pag. 708).

De organisatie van de mitochondria (eerste twee foto's) en microtubuli (onderste foto) in een met colchicine behandelde cel is zichtbaar gemaakt m.b.v. fluorescentietechnieken. Men ziet dat de colchicinebehandeling, waardoor microtubuli worden afgebroken ook een desorganiserend effect heeft op de verdeling van de mitochondria (a) in de cel. Wordt colchicine weggenomen uit het kweekmedium, dan herstellen zich langzaam weer de microtubuli (c) waardoor ook de organisatie van de mitochondria weer vergelijkbaar wordt met die van een onbehandelde cel. Op deze manier werd het bewijs geleverd dat microtubuli een rol spelen bij de instandhouding van de topografische verdeling van mitochondria in de cel.



Links: Niet alleen huidcellen bevatten keratine, zoals op deze foto te zien is. In een menselijke leverkankercel die in weefselkweek gebracht is vormen keratinevezels een zeer uitgebreid netwerk van intermediaire filamenten. Deze filamenten kunnen met behulp van specifieke antisera tegen keratine zichtbaar worden gemaakt in de fluorescentiemicroscopie door gebruik te maken van de indirecte immunofluorescentietechniek (vergr. 550 x).

Onder: Wanneer een cel behandeld wordt met cytochalasine, een verbinding die de microfilamenten afbreekt, verandert de celvorm (links: onbehandelde cel in weefselkweek; rechts: gekweekte cel behandeld met cytochalasine). Hieruit kan geconcludeerd worden dat het microfilamentcytoskelet tenminste medeverantwoordelijk is voor de handhaving van de celvorm (vergr. 250 x).



Functionies van de cytoskeletvezels

Bij de beschrijving van de mogelijke functies van het cytoskelet mag een aantal feiten niet uit het oog verloren worden. Op de eerste plaats moet men er zich van bewust zijn dat de aanwijzingen voor functionele eigenschappen van een bepaald filamenttype verkregen worden via indirecte technieken. Zo heeft de onderzoeker bijvoorbeeld de beschikking over reagentia zoals cytochalasine, colchicine en vinblastine, die specifiek microfilamenten of microtubuli afbreken (een voorbeeld hiervan is te zien op de foto's hierboven). De veranderingen in celvorm en het plotseling stoppen van celprocessen wordt zodoende in verband gebracht met het verdwijnen van een bepaald vezeltype.

De behandeling van cellen in kweek met cytochalasine heeft onder andere tot gevolg dat de vorm verandert en de cel als het ware in elkaar krimpt. Ook de vorm van cytoskeletstructuren zoals die op de foto's te zien is, heeft geleid tot speculaties omtrent functies bij de handhaving van de vorm van de cel en het op de plaats houden van de kern. Hiervoor heeft men echter geen echte directe harde bewijzen gevonden.

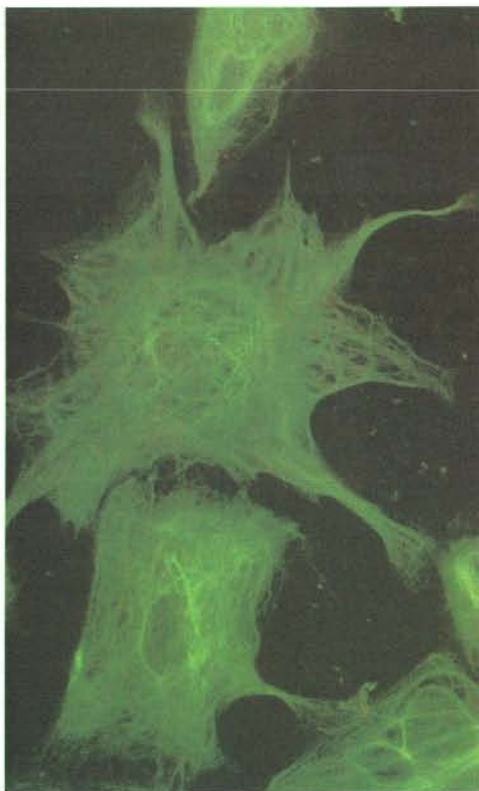
Men moet zich, tot slot, realiseren dat veel van het onderzoek naar de functies van het cytoskelet is verricht met behulp van cellen *in vitro*. Het is bekend dat deze cellen vaak typische eigenschappen, die ze in het lichaam hadden, verliezen in een kweekmedium. Toch is de algemene kennis die met deze methoden is opgedaan van wezenlijk belang voor het begrip van de functie en opbouw van het cytoskelet.

De functies die men op dit ogenblik toeschrijft aan de filamenteuze matrix binnen de cel zijn onder te verdelen in twee groepen. Op de eerste plaats zou het cytoskelet, zoals het woord al aangeeft, zorgen voor een bepaalde stabiliteit in de cel, voor de handhaving van celvorm en de verdeling van de celorganellen. Hierdoor kan ook binnen één cel een bepaalde mate van polarisatie optreden. Bij deze skeletaire functie in het cytoplasma lijken de vier filamenttypen samen te werken. Zoals reeds is aangegeven leidt de vernietiging van microfilamenten en microtubuli tot verandering van de celvorm en eveneens tot een warboel in het cytoplasma. Celorganellen zoals de kern en mitochondria worden niet meer op hun plaats gehouden en ook de intermediaire filamenten klonteren samen rond de kern als de microtubuli afwezig zijn. Over de functie(s) van de intermediaire filamenten bestaat op dit ogenblik nog geen helder inzicht. De stabiliteit van deze 10 nm vezels (ze zijn zeer onoplosbaar) en hun organisatie in de cel zouden kunnen wijzen op een steunfunctie.

Wanneer echter de organisatie van de intermediaire filamenten wordt verstoord, lijkt dit geen enkel effect te hebben op de celvorm. Verder beweegt de cel normaal en celdelingen vinden plaats alsof er niets aan de hand is. Daarmee is dan tevens de tweede groep van cellulaire functies aangestipt, waarbij cytoskeletaire structuren mogelijk een rol spelen. Het betreft hier cellulaire bewegingsprocessen zoals die bijvoorbeeld optreden bij de beweging van macrofagen, wanneer bacteriën worden opgeslokt of bij de migratie van cellen in een zich ontwikkelend embryo. Ook cellen op een petrischaal zijn constant in beweging en kruipen over het oppervlak waarop ze groeien. Verder kunnen binnen een cel bewegingen plaatsvinden, zoals bijvoorbeeld bij de secretie van bepaalde producten via het Golgi-apparaat, bij het transport van neurosecretoire gra-

nula in de axonen van zenuwcellen en bij de celdeling. Bij dit laatste voorbeeld is een samenspel tussen de verschillende typen filamenten mooi te zien. Tijdens de interfase zijn, vooral in gekweekte cellen, de microfilamenten, microtubuli en intermediaire filamenten met hun typische vorm aanwezig door het gehele cytoplasma.

Gedurende het delingsproces (de mitose) bieden de microtubuli een geheel ander aanblik. Zij vormen dan de spoeldraden (spoelfiguur) die aanhechten aan de centriolen, aan de centromeer en op de chromosomen. Deze chromosomen, die na de deling naast elkaar liggen in de vorm van twee dochterstrengen, worden uit elkaar getrokken naar twee tegenover elkaar gelegen polen. Dit komt doordat microtubuli die de centriolen verbinden langer worden en de tubuli die de chromosomen met de centriolen verbinden korter worden. Tijdens de laatste fase van de celdeling (de telofase) worden de twee dochtercellen gevormd

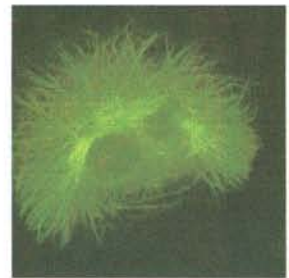
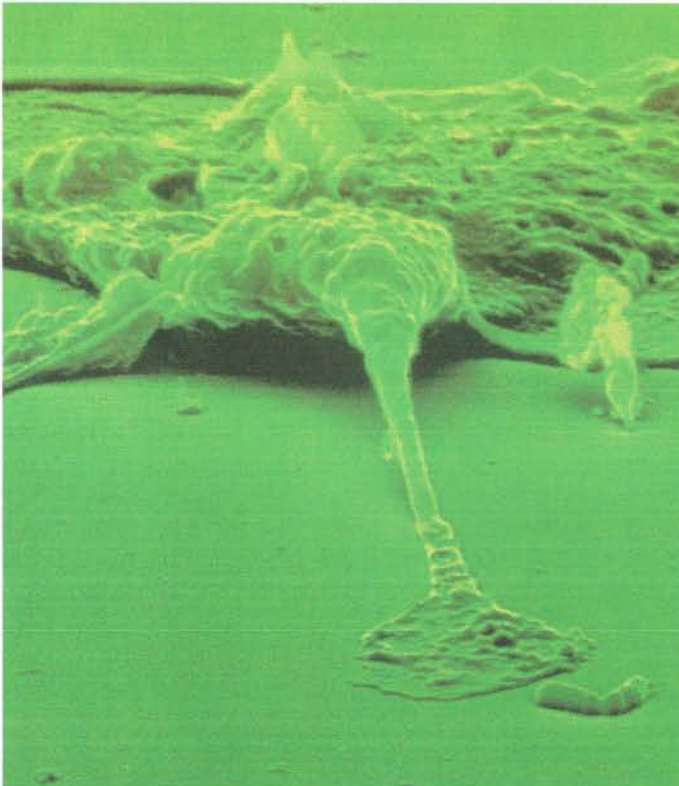


door een insnoering van de celmembraan in het midden. Het mitotisch apparaat (de microtubuli) zijn dan te zien als een zgn. cellulaire brug. De insnoering zelf wordt bewerkstelligd door actinevezels (microfilamenten). Deze vezels worden gedurende het eerste gedeelte van de celdeling een diffuus geheel. De microfilamenten zijn tijdens deze fase niet te zien en men gelooft dat een gedeelte van de microfilamenten in een oplosbare vorm uiteen valt (depolymeriseert). Pas bij het insnoeren van de cellen wordt weer een concentratie van actine gevonden rond de 'evenaar' van de cel. Enkele onderzoekers hebben gesuggereerd dat actine ook voorkomt in de spoelfiguur en daar naast de microtubuli voor beweging van de chromosomen zorgt.

De rol van intermediaire filamenten bij de celdeling is nog onbekend. Zoals reeds vermeld is delen cellen rustig door wanneer de organisatie van deze vezels verstoord is. Wanneer de verdeling van intermediaire filamenten

tijdens de celdeling wordt gevolgd met behulp van de indirecte immunofluorescentietechniek, kunnen twee soorten reorganisaties waargenomen worden. In een aantal typen cellen blijven de intermediaire filamenten intact en liggen tijdens de delingscyclus aan de rand van de cel rond de spoelfiguur, maar niet ertussen. Het lijkt alsof ze een 'kooi' rond het delingsproces vormen en zo de vorm van de cel handhaven. Er vindt dus geen afbraak van deze vezels plaats totdat de cel insnoert. Dan vindt alleen in het gebied van de 'evenaar' een klieving van de vezels plaats.

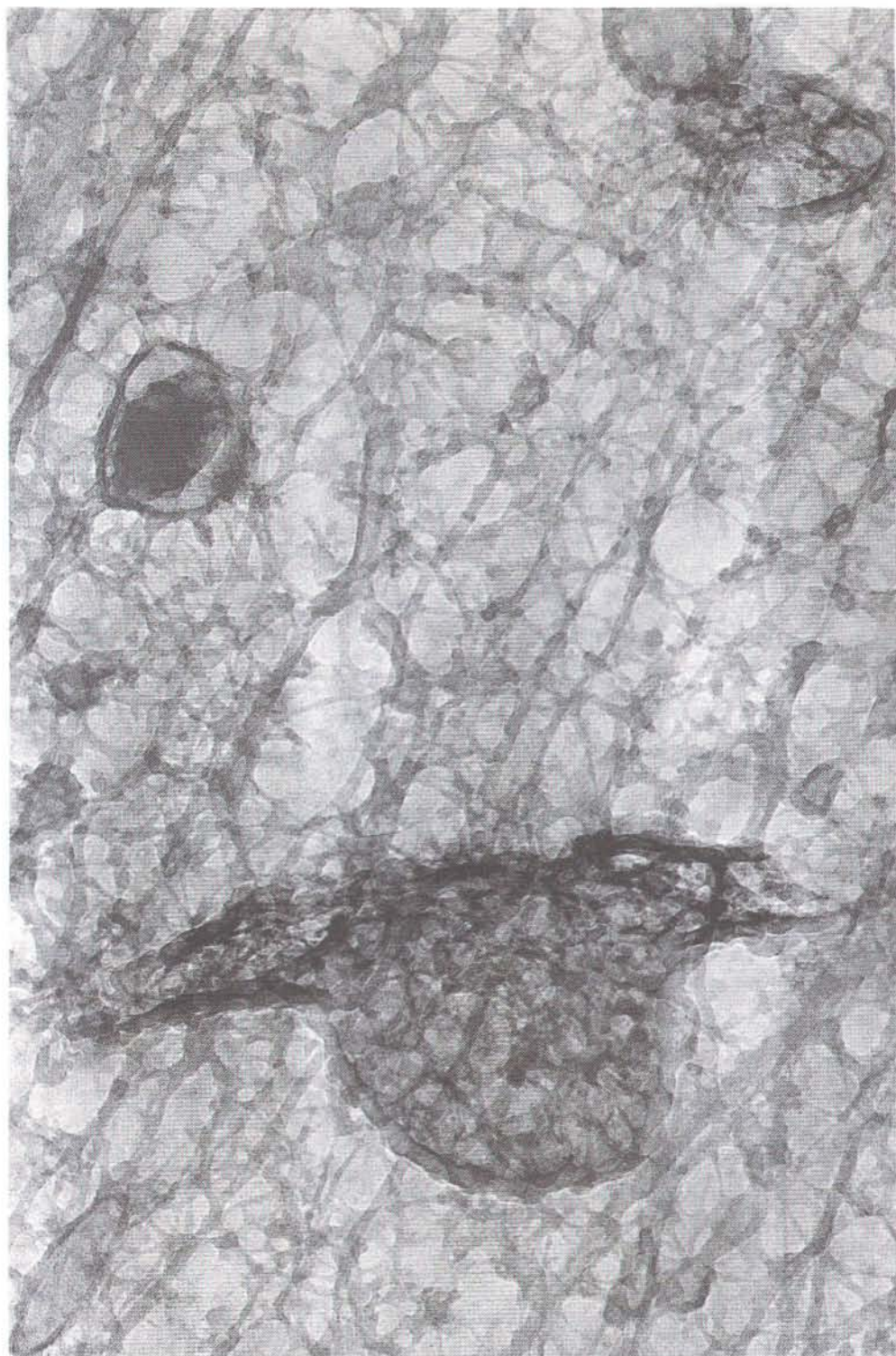
Een andere vorm van reorganisatie van intermediaire filamenten is recentelijk waargenomen in een aantal andere celtypen. Hierin vormen de intermediaire filamenten clusters (bolvormige ophopingen) tijdens de mitose-celdeling (vanuit deze clusters herstelt het intermediair filamentskelet zich weer tijdens de interfase en is dan dus weer door het hele cytoplasma verdeeld).

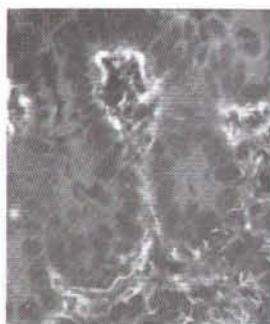
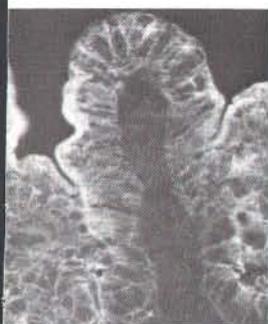


Geheel links: Intermediaire filamenten in lenscellen zijn opgebouwd uit het eiwit vimentine. De kenmerkende verdeling en organisatie van deze cytoskeletstructuur is op deze foto in een gekweekte lenscel zichtbaar gemaakt (vergr. 300 x).

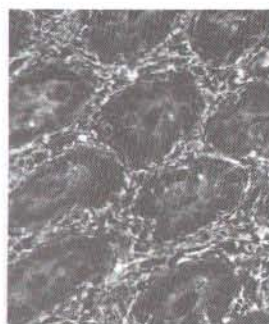
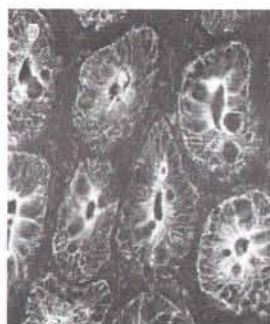
Links: De bewegingen die een macrofaag uitvoert om bacteriën via zijn zgn. pseudopodia in te vangen en te vernietigen, worden voor een belangrijk deel gecoördineerd door de cytoskeletaire en contractiele vezels van deze cel. (Fotografie Lennart Nilsson © Boehringer Ingelheim b.v., Alkmaar).

Boven: Keratine vezels in een gekweekte cel afkomstig van can-
via (vergr. 240 x).





Links: De belangrijkste componenten van het cytoskelet lijken onderling en ook met andere celorganellen verbonden te zijn door een driedimensionaal netwerk van dunne eiwitvezeltjes, het zogenaamde microtrabeculaire netwerk (vergr. 54 000 x).



Boven: Verschillende weefseltypen van de darm kunnen van elkaar onderscheiden worden d.m.v. het intermediaire filamenten-type. Het darmepitheel bevat keratinevezels, terwijl cellen in het onderliggende bindweefsel (fibroblasten) vimentinevezels bevatten.

Weefseltypering

De intermediaire filamenten, die al langer bekend zijn uit de elektronenmicroscopie, zijn recentelijk meer in de belangstelling gekomen, met name door de ontwikkeling van antisera die specifiek intermediaire filamenteiwitten herkennen en door hun toepassing in de indirecte immunofluorescentietechniek. Een belangrijk aspect dat met behulp van deze techniek aan het licht kwam, was de weefsel-specificiteit van de intermediaire filamenteiwitten. Vijf typen eiwitten kunnen worden onderscheiden. Elk van deze eiwittypen is weer aanwezig in een bepaalde groep weefsels, zodat de volgende onderverdeling gemaakt kan worden:

Keratinevezels, waaruit de bovenste huidcellen en haar opgebouwd zijn, zijn aanwezig in oppervlakteweefsels (epitheel). Nagenoeg al deze weefsels, dus ook niet-verhoornde zoals bijvoorbeeld darmepitheel, vertonen een positieve reactie in de fluorescentiemicroscopie wanneer ze geïncubeerd worden met antilichamen gericht tegen huidkeratine. Deze vezels kunnen zeer fraai zichtbaar gemaakt worden in gekweekte epitheelcellen, omdat deze erg plat worden op de onderlaag waarop ze groeien (de petrischaal);

Vimentine bevattende intermediaire filamenten komen voor in cellen van mesenchymale oorsprong, zoals bijvoorbeeld de fibroblasten in het bindweefsel, cellen in het bloed, lymfocyten, endotheelcellen die de bloedvaten bekleden, botvormende cellen, enz;

Spiercellen bevatten intermediaire filamenten opgebouwd uit het eiwit desmine;

Zenuwcellen bevatten neurofilamenten met een diameter van ongeveer 10 nm;

Gliacellen, de steuncellen in het zenuwstelsel, bevatten intermediaire filamenten bestaande uit het zure gliafilamenteiwit.

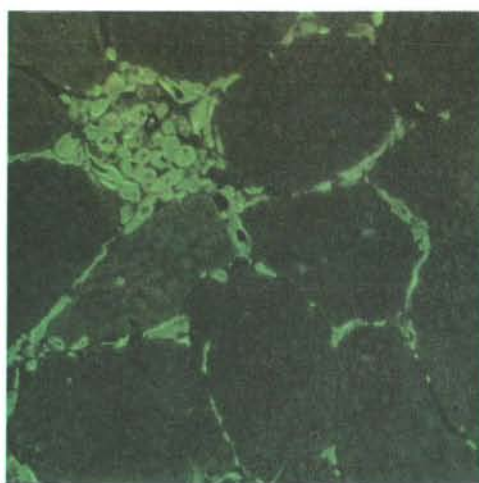
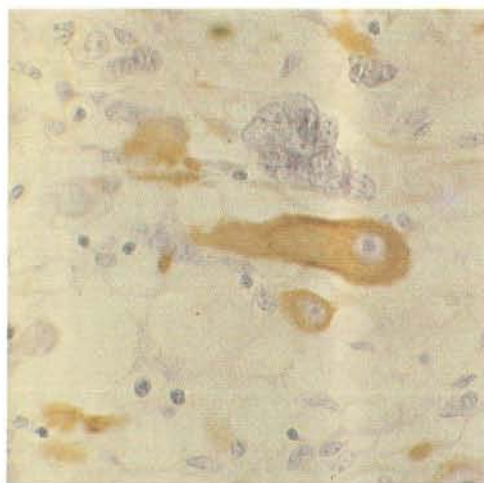
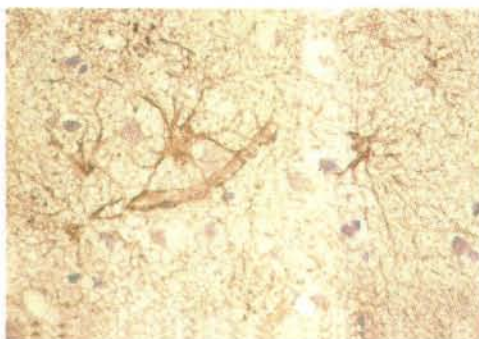
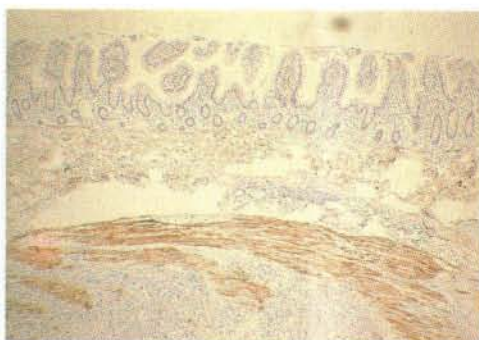
Antisera gericht tegen deze specifieke eiwitten zijn bruikbaar bij de herkenning van de verschillende weefsels of cellen. Dit geldt niet alleen voor normale weefsels, maar eveneens voor tumoren welke ontstaan uit die verschillende weefsels. Dit maakt dat deze antisera waardevolle hulpmiddelen bij de karakterisering van tumoren zijn.

Wanneer bij een patiënt een zwelling wordt geconstateerd, wordt hiervan een stukje opgestuurd naar de patholoog-anatoom. Deze bepaalt aan de hand van gekleurde histologische coupes van het weefsel of men te maken heeft met een tumor en verder of deze tumor goedaardig of kwaadaardig is. Is een tumor kwaadaardig, dan is het in verband met de in te stellen behandeling belangrijk te weten van welk weefseltype de tumor uitgaat. Zo worden kwaadaardige tumoren afkomstig van epitheelweefsels, de zgn. carcinomen, over het algemeen op een andere wijze behandeld dan bijvoorbeeld tumoren uitgaande van het lymfatische weefsel, de kwaadaardige lymfomen. Omdat tumorcellen soms een geheel ander uiterlijk aannemen dan de normale cellen waarvan ze afkomstig zijn, is het begrijpelijk dat de patholoog-anatoom in bepaalde geval-

len met behulp van de routinematige histologische kleuringen alléén niet tot een juiste conclusie kan komen.

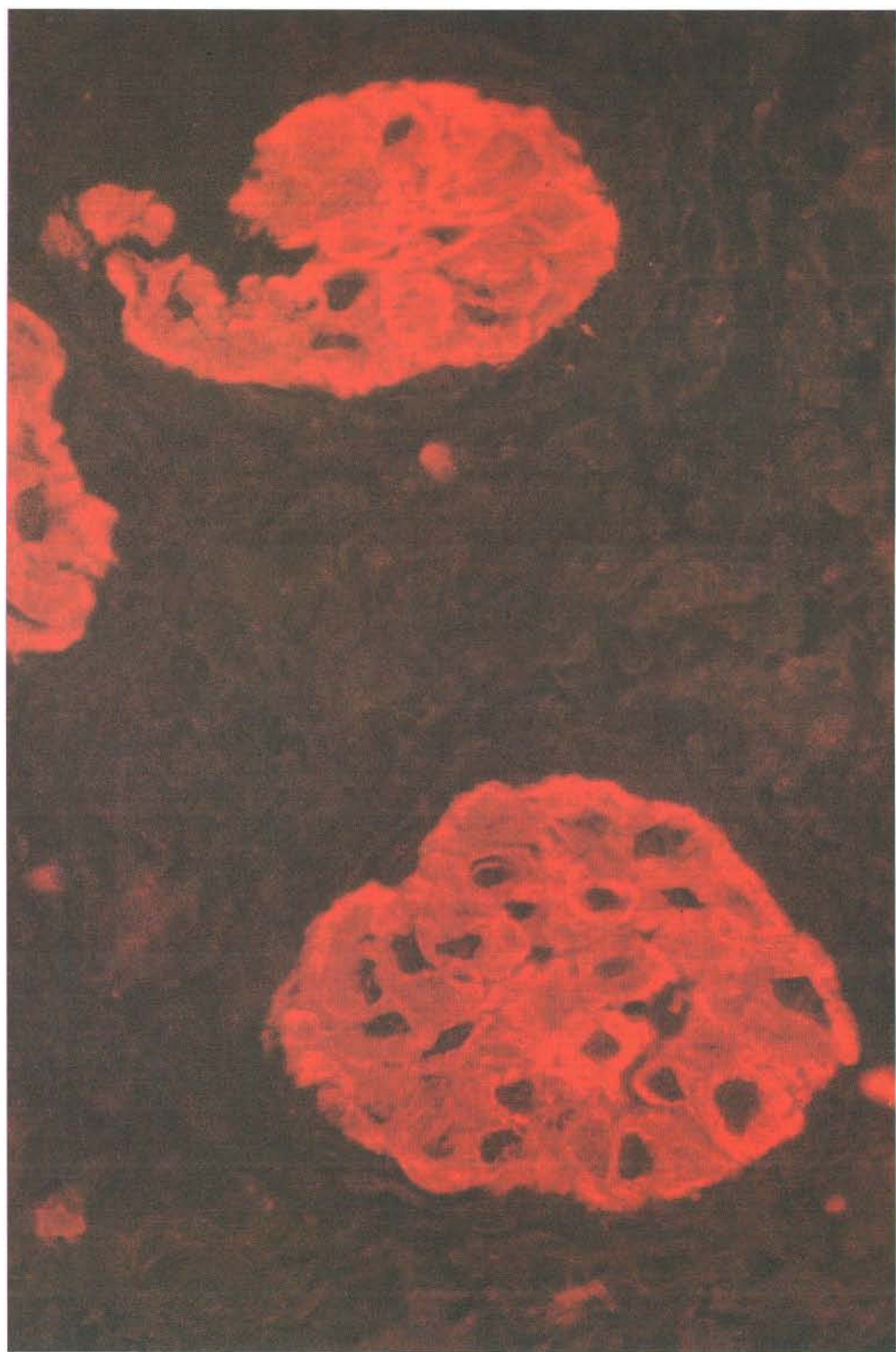
Door nu gebruik te maken van antisera tegen intermediaire filamenteiwitten en de indirecte immunohistochemische technieken kan een onderscheid gemaakt worden tussen carcinen (die keratine bevatten), lymfomen (die alleen vimentine bevatten), tumoren afkomstig van spier- (die desmine bevatten) en zenuwweefsel (die ofwel gliafilamenten of neurofilamenten bevatten). Hiernaast staan enkele foto's van menselijke tumoren die met behulp van deze methode gekarakteriseerd zijn. Het is dus mogelijk door bepaling van het type intermediair filamenteiwit een kwaadaardig tumor beter te klassificeren, waardoor men met een zo optimaal mogelijke behandeling kan beginnen.

Verder zijn deze antisera natuurlijk ook bruikbaar bij studies naar de ontwikkeling van bepaalde weefsels tijdens de groei van het embryo. Ze worden ook gebruikt bij de karakterisering van cellen, die in weefselweek gebracht worden.



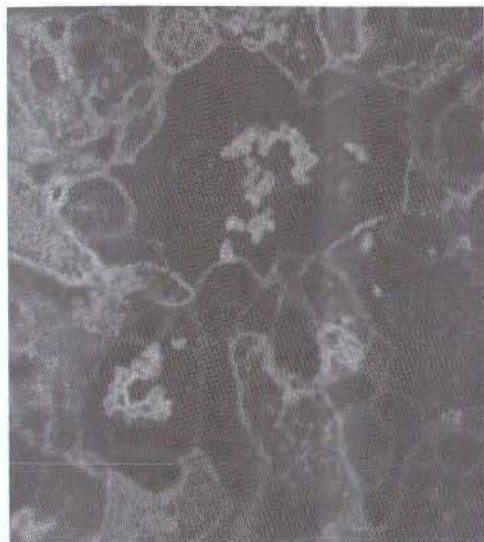
Geheel rechtsboven: Omdat de verschillende weefseltypen intermediaire filamenten bevatten die uit verschillende eiwittypen zijn opgebouwd, kunnen antisera gericht tegen deze verschillende eiwitten gebruikt worden bij de herkenning van normale weefsels en de tumoren die daaruit soms ontstaan. De bovenste foto toont dat antilichamen tegen desmine alleen spierweefsel kleuren in een darmcoupe en geen epitheelweefsels of bindweefsel. Op de onderste foto gliacellen in de hersenen, aangevend met een antiserum tegen gliafilamenteiwit (vergr. 180 x).

Boven en rechts: Een tumor (linksboven) afkomstig van spiercellen (een zgn. rhabdomyosarcoom) gedetecteerd m.b.v. het antiserum tegen desmine (vergr. 275 x). Een lymfoom (boven), een tumor afkomstig van lymfklieren is te karakteriseren of te onderscheiden van carcinen of spiertumoren door de aanwezigheid van vimentine intermediaire filamenten in de cellen (vergr. 270 x). De zgn. carcinomen kunnen herkend worden door gebruik te maken van antilichamen tegen keratine. Rechts een plavelsel celcarcinoom dat op deze wijze gekarakteriseerd is en met rhodamine gelabeld werd (vergr. 690 x).



Het cytoskelet bij bepaalde afwijkingen

Hoewel voor de functie van microtrabeculae, microfilamenten en microtubuli dus slechts indirecte bewijzen bestaan en voor intermediaire filamenten geen duidelijke functie aanwijsbaar is, mag het toch wel duidelijk zijn dat een verstoring van de organisatie van het cytoskelet belangrijke consequenties zal heb-



ben voor het functioneren van de cel. Dat blijkt reeds na toevoeging van cytochalasine of cholchicine (stoffen die respectievelijk microfilamenten en microtubuli afbreken) aan klier-cellen. De secretie van bijvoorbeeld histamine door mestcellen of insuline door bepaalde cellen in de Eilandjes van Langerhans in de alvleesklier wordt geremd door deze stoffen.

Er kunnen zich dus bepaalde afwijkingen voordoen die het gevolg zijn van een verstoord cytoskelet. Het is bekend dat infectie van cellen met bepaalde soorten virussen kan leiden tot een chaos (desorganisatie) van microfilamenten. De cellen krijgen een rondere vorm en worden in sommige gevallen dusdanig getransformeerd dat ze tumoren vormen. Een mogelijke rol van microtubuli bij uitzaaiing (metastasering) van tumorcellen werd aangetoond door Mareel en De Brabander in 1978. Zij lie-

Bij bepaalde ziekteprocessen is aangetoond dat de organisatie van cytoskeletaire structuren verloren gaat. Zo vindt men in de levercel van verslaafde alcoholdrinkers (foto rechts) vaak een verstoring van het keratine cytoskelet. De keratine intermediaire filamenten klusteren dan samen zoals te zien is op de foto links (530 x) (immunofluorescentie). Bij de ziekte van Alzheimer, een soort dementie die optreedt op vroege leeftijd, worden geklonterde neurofilamenten aangetoond in de hersenen (zie de foto rechtsonder, verg. 320 x).



ten zien dat behandeling van invasieve tumorcellen met bijv. vincristine (een microtubuli-afbrekend reagens) de agressiviteit van deze cellen onderdrukte en ook effect had op de delingssnelheid van de tumorcellen.

Een desorganisatie van intermediaire filamenten wordt bij bepaalde ziektebeelden aangetroffen. Zo worden bij de ziekte van Alzheimer opeenhopingen van (waarschijnlijk) neurofilamenten in de hersencellen gevonden. Bij deze ziekte treedt tussen het veertigste en zestigste levensjaar een bepaalde vorm van dementie op die begint met geheugenstoornissen en binnen enkele jaren leidt tot de dood. In de hersenen van overleden patiënten werden met behulp van de immunohistochemie aggregaten van neurofilamenten en zenuwcellen aangetoond. Een vergelijkbare vorm van samenklontering van intermediaire filamenten treedt



op bij zware drinkers (zie de foto hiernaast) die levercirrose krijgen. Bij deze mensen worden in de levercellen klonteringen van keratinevezels gevonden die in de histologie en pathologie al langer bekend zijn als Mallory bodies (lichaampjes van Mallory). De aard van deze aggregaten is echter pas zeer recent vastgesteld. Zij bleken te berusten op een opeenhoping van keratine intermediaire filamenten in de hepatocyt, de normale levercel.

Slot

De verschillende onderdelen van het cytoskelet vervullen mogelijk belangrijke functies bij processen die voor de cel van vitaal belang zijn. Bepaalde ziektes (tumoren) of afwijkingen (het drinken van alcohol) gaan gepaard met organisatorische veranderingen in deze intracellulaire matrix. Dit kan soms funeste gevolgen hebben voor het individu. Studies naar de moleculair biologische en celbiologische achtergronden van deze veranderingen in de organisatie van het cytoskelet kunnen mogelijk in de toekomst leiden tot de ontwikkeling van methoden die deze organisatie specifieker kunnen beïnvloeden. Dit kan weer leiden tot een betere kennis van de achtergronden van bewegingen in de cellen en zou kunnen leiden tot een betere beheersing van deze processen bij ziekten zoals bijv. bij tumoruitzaai.

Literatuur

- Brabander, M. de, (1982). *Microtubules, central elements of cellular organisation*. Endeavour, New Series 6 pag. 124-134.
- Engelborghs, Y., (1972). *Microtubuli. Hun functie in de cel*. Natuur en Techniek 47, 6, pag. 408-427.
- Mareel, M.M.K., Brabander, M.J. De, (1970). *Effect of microtubule inhibitors on malignant invasion in vitro*. J. Natl. Cancer inst. 61, pag. 787-792.
- Porter, K.R., Tucker, J.B., (1981). *The ground substance of the living cell*. Scientific American 244, pag. 41-51.
- Lazarides, E., Revel, J.P., (1979). *The molecular basis of cell movement*. Scientific American 240, pag. 100-113.
- Anderton, B.H., (1982). *The neuronal cytoskeleton: proteins and pathology*. In: *Recent Advances in Neuropathology* (W.T. Smith & J.B. Cavangh, eds.). Uitgeverij Churchill Livingstone Edinburgh, New York.
- Ramaekers, F.C.S., (1980). *Het cytoskelet. Een multifunctionele structuur in de eukaryotische cel*. Vakblad v. Biologen 60, pag. 2-7.

Bronvermelding illustraties

- P.H.K. Jap, Afd. voor Cytologie en Histologie, Kath. Universiteit Nijmegen: pag. 700.
- D.L. Taichman, State University of New York at Stony Brook, USA: pag. 781.
- M. De Brabander, Janssen Pharmaceutica, Beerse: pag. 702.
- P.E.C. Haverkamp, Afd. Medische Fotografie, Kath. Universiteit Nijmegen: pag. 703.
- L.B. Chen, Harvard Medical School, Boston, Mass. USA: pag. 705 onder.
- Karen L. Anderson, Keith R. Porter, Dept. of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Colorado, Boulder, Co. USA: pag. 708.
- H. Denk, Institut für Pathologische Anatomie, Karl-Franzens-Universität, Graz, Oostenrijk: pag. 712 links.
- Jacob Kahn, Dept. of Immunology, St. Georges Hospital Medical School, Londen: pag. 712 rechts.
- World Health Organization, Genève: pag. 713.
- De overige foto's zijn afkomstig van de auteur.

ACTUEEL

Nieuws uit wetenschap, technologie en samenleving

natuur en techniek

Synchrotronstraling nuttig

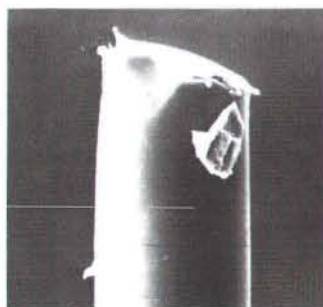
Het onderzoek van kristallen en in het bijzonder de soort en oriëntatie van atomen daarin gebeurt met röntgenstructuuranalyse. Deze techniek wordt veel gebruikt in de vaste-stofchemie, mineralogie en metaalkunde, maar ook voor biologische stoffen (enzymen, vitamines). Tenslotte werd de dubbele-helixstructuur van DNA in de jaren vijftig ook via deze techniek opgehelderd.

Wetenschappers van het Max Planck Instituut voor vaste-stofonderzoek in Stuttgart hebben nu synchrotronstraling gebruikt om een kristal van slechts 6 μm te onderzoeken. Ze gebruikten daarvoor de straling van de Hamburgse 'Desy'. Het gebruik van zulke kleine kristallen en de sterke bundeling van synchrotronstraling hebben als voordeel dat de meetfactoren zo miniem mogelijk worden. De atomen in een kristal geven aanleiding tot interferentie, die op een geschikte film verschijnt als een patroon zwarte stippen, het zgn. Laue-diagram. Iedere soort kristal

heeft ook zijn eigen diagram. De gebruikte synchrotronstraling passeerde een monochromator, waardoor straling met een golflengte van 0,09 nm ontstond. Het kristal werd met veel geduld aan een dunne glasvezel bevestigd en daarna langzaam om twee assen gedraaid. Na 20 uur verscheen een piek in de registratieapparatuur, 6 uur erna nog een. Om dit resultaat te staven hebben de onderzoekers een kristal calciumfluoride (vloeispaat) genomen

waarvan de structuur en het diagram bekend is. De 'synchrotron-analyse' kwam goed overeen met de klassieke analyse, zodat deze nieuwe techniek in de toekomst meer gebruikt zal worden. Alleen moet men nog betere manipulatoren voor zulke kleine kristallen ontwikkelen. Dat is een technisch probleem, dat makkelijk op te lossen moet zijn.

(Persbericht Max Planck Gesellschaft, München)



Onderzoekers van het Max Planck Instituut voor vaste-stofonderzoek hebben een röntgenstructuuranalyse uitgevoerd aan een zeer klein kristal,



waarbij ze synchrotronstraling gebruikten. Het kristal werd aan een dunne glasvezel gelijmd (links); op de foto boven een menselijk haar.

Ziek worden van informatie

Om geneesmiddelen goed te gebruiken, moet de patiënt de nodige informatie ontvangen. Die informatie wordt deels verstrekt door de arts, deels door de apotheker, terwijl bij de meeste geneesmiddelen door de fabrikant nog een bijsluiter is gevoegd. De bijsluiter vermeldt onder andere

indicaties (ziekten waarbij het geneesmiddel kan worden toegepast), contra-indicaties (ziekten of omstandigheden waarbij het niet gebruikt mag worden) en bijwerkingen. Bijwerkingen zijn ongewenste nevenverschijnselen die bij elk middel in meerdere of mindere mate voorkomen. Bij de

toelating van geneesmiddelen worden ernst en frequentie van de bijwerkingen afgewogen tegen de werkzaamheid van het middel. Er heeft een tijd veel weerstand bestaan tegen het verstrekken van bijsluiters aan patiënten. Eén van de argumenten was dat patiënten nauwelijks iets snappen van het medische vakjargon, een tweede dat de patiënten zouden kunnen schrikken van de mogelijke bijwerkingen en daardoor die bijwerkingen juist denken te heb-

ben, of het geneesmiddel maar liever niet gebruiken. Wat het vakjargon betreft: de laatste jaren wordt hard gewerkt aan bijsluiters die niet alleen voor artsen maar ook voor patiënten te begrijpen zijn.

Naar het optreden van de vermeldde bijwerkingen heeft de neuroloog dr. H.J. Gelmers een onderzoek gedaan, dat onlangs werd gepubliceerd in Medisch Contact. Hij onderzocht twee groepen patiënten die het geneesmiddel dipyridamol (tegen bepaalde hartaandoeningen) kregen. De ene groep kreeg de bijsluiter niet onder ogen, de tweede wel, al las niet iedereen hem. Beide groepen werd er mondeling op gewezen dat sporadisch bijwerkingen konden voorkomen, die van weinig betekenis waren.

Van de patiënten die geen bijsluiter hadden ontvangen, meldde 11 procent bijwerkingen die volgens de bijsluiter konden optreden. Van de patiënten aan wie de bijsluiter wel was meegegeven, had 33 procent last van één van de daarin opgesomde bijwerkingen. In beide groepen kwamen nog wat andere klachten voor, maar de aantallen daarvan verschilden niet. Opvallend is dat de patiënten die de bijsluiter wel ontvingen maar hem niet lazen, geen last van bijwerkingen hadden.

Geconcludeerd kan worden dat het kennis nemen van mogelijke bijwerkingen het aantal optredende bijwerkingen minstens heeft verdrievoudigd. Vermoedelijk is hierbij suggestie in het spel. Dit is in de geneeskunde een veel voorkomend verschijnsel. Het is een vaststaand feit dat pillen die geen geneeskrachtige stof bevatten, ziekten kunnen genezen. Ook is bekend dat dezelfde nep-pillen bijwerkingen kunnen oproepen. En blijkbaar kan men ook ziek worden door informatie over bijwerkingen.

A.K.S. Polderman

Platte batterij

Hitachi heeft een herlaadbare batterij aangekondigd van 2,5 V en half zo dik als een menselijk haar. De batterij kan tweeduzend maal herladen worden en levert dan telkens genoeg energie om een digitaal horloge 200 à 300 uur te laten werken.

Hoofdingrediënt is een dunne film amorf elektrolyt. Dit wordt 'gesandwiched' tussen een anode van lithium en een kathode van titaniumdisulfide. Het geheel is 4 mm in het vierkant en slechts 34 micrometer dik. Het interessante

is dat de batterij met de klassieke IC-technologie vervaardigd kan worden. Door haar geringe dikte zou ze ook achterop zonnecellen kunnen aangebracht worden, om duistere uren te overbruggen.

Intussen heeft een andere Japanse firma een dun rekenapparaat ontwikkeld. Het bestaat uit zes samengeperste films, samen 0,8 mm (de dikte van een kredietkaart). Men wil het trouwens als 'intelligente' kredietkaart op de markt brengen. Het enige probleem is nog de energievoorziening tijdens donker! Blijkbaar lezen ook de Japanners elkaars patenten niet meer.

(New Scientist)

Eerste ander zonnestelsel ontdekt?

De InfraRood Astronomische Satelliet IRAS heeft een schil of ring van vaste objecten waargenomen rond Wega, een van de helderste sterren aan het firmament. Dit wijst erop dat hier sprake zou kunnen zijn van een zonnestelsel dat zich overigens in een vroeger ontwikkelingsstadium bevindt dan ons eigen stelsel.

Deze baanbrekende ontdekking is het eerste directe bewijs dat er naast onze Zon ook nog een andere ster bestaat die omgeven wordt door vaste objecten van een behoorlijke omvang. Deze objecten zijn waarschijnlijk overblijfselen van de vorming van Wega en kunnen lijken op asteroïden of meteorieten. Hun afmetingen kunnen variëren van de grootte van hagelstenen tot de omvang van een planeet. De IRAS-astronomen schatten dat de massa van de nu gevonden objecten vergelijkbaar zijn met die van alle planeten en andere materie in ons zonnestelsel te zamen, de Zon niet meegerekend.

Wega bevindt zich in het sterrenbeeld de Lier in ons eigen Melkwegstelsel, op een afstand van 26 lichtjaren van de Aarde. Deze ster is tweemaal zo groot als onze Zon, maar straalt 60 keer zoveel licht uit. Wega is minder dan een miljard jaar oud en is daarom een jongeling vergeleken met onze Zon, die 4,6 miljard jaar geleden ontstaan is.

Uit IRAS-waarnemingen bleek dat Wega in het infrarood veel helderder was dan op grond van metingen aan soortgelijke sterren kon worden aangenomen. De betrokken astronomen stelden daarop vast dat de extra straling afkomstig was van een groot gebied dat zich tot op een afstand van 12 miljard km rondom Wega uitstrekt. Het daar aanwezige materiaal moet groter zijn dan kosmische stofdeeltjes omdat die al lang door de aantrekkingskracht van de ster moeten zijn opgeslokt. De grotere brokstukken zijn in een baan om Wega blijven draaien en indien een

soortgelijke evolutie plaatsheeft als binnen ons eigen zonnestelsel, kunnen deze brokken zijn samengesmolten tot planeten of kleinere lichamen.

IRAS kan alleen het gebied waarnemen, maar is niet in staat de afzonderlijke objecten te meten. Meer informatie over samenstelling en verspreiding van die objecten moet komen uit vervolgonderzoek met andere telescopen. Niettemin biedt de ontdekking van IRAS de wetenschappe-

lijke wereld voor het eerst de kans het ontstaan van een mogelijk zonnestelsel te bestuderen. De komende maanden zal IRAS dan ook zeker gebruikt worden voor het speuren naar sterren die, net als Wega, een overmaat aan warmte uitstralen. Op die manier kan wellicht worden bepaald welke sterren door soortgelijke systemen worden omringd.

(Persbericht ICIRAS)

Plastic bladveren

De Britse firma GKM heeft een productieproces op voldoende grote schaal ontwikkeld om plastic bladveren te maken voor dezelfde prijs als hun stalen tegenhangers. De eerste klant wordt waarschijnlijk Leyland, die de veren op zijn vrachtwagens wil gebruiken. Leyland doet al een aantal jaren proeven met veren van glas- of koolstofvezel.

De nieuwe veren zijn 14 kg lichter dan de overeenkomstige tapse stalen bladveer; het verschil is 45 kg bij een meerbladige. Op de Concept Cargo Truck van Ford bespaarde men 87 kg met de plastic vering.

Het probleem zat echter in de kostprijs. Buiten enkele oliemaatschappijen (tankauto's) had niemand er extra geld voor over. Nu dit ondervangen blijkt te zijn kunnen de eerste vrachtwagens met plastic vering in 1985 van de band rollen.

(New Scientist)

Vliegende inktvissen

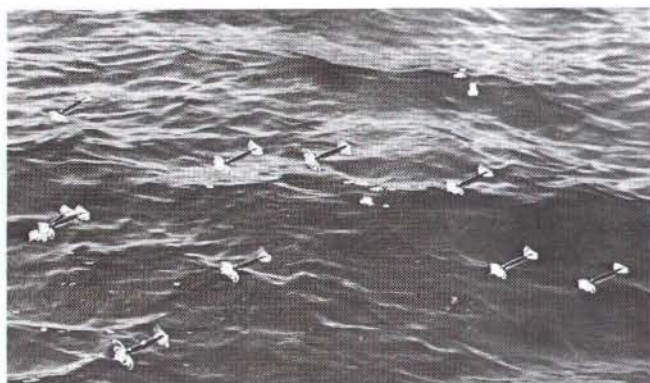
Vliegende vissen, daar heeft iedereen wel eens van gehoord. Van vliegende inktvissen waarschijnlijk niet. Zeelui uit vroeger eeuwen wisten weliswaar dat sommige inktvissen op de vlucht voor hun vijanden zo hoog boven de golven uit konden springen dat ze soms zelfs op het houten dek belandden, maar door de komst van de huizenhoge, stalen, drijvende kolossen vervreemde de zeeman van het oppervlak waarop hij voer en ging zijn biologische kennis verloren. Toen in 1947 de Noorse zoöloog Thor Heyerdahl op zijn expeditie met zijn vlot de Kon Tiki dan ook geconfronteerd werd met deze zich door de lucht in plaats van door het water voortbewegende inktvissen, was hij dan ook zeer verbaasd. Hij meende iets volkomen nieuws ontdekt te hebben.

De inktvissen kunnen 50 tot 60 m ver vliegen en daarbij een hoogte van wel 5 tot 6 m bereiken. De door hun waterstraalaandrijving veroorzaakte snelheid op het moment dat zij zich van het wateroppervlak losmaken bedraagt 7 km per uur. Op de foto is te zien hoe inktvissen van de soort *Sthenoteuthis oualaniensis* met gespreide armen en tentakels achterste-

voren als papieren vliegtuigjes boven de Indische Oceaan zweven. Deze unieke foto werd in 1981 gemaakt door de Japanse dierfotograaf Mitsuki Ivaai. Het zweefvermogen blijkt veroorzaakt te worden door buitengewoon sterk ontwikkelde septa (vliezen) tussen de vier paar armen en één paar tentakels. Voorheen dacht men dat deze bedoeld waren ter bescherming van de zuignappen op de armen tegen beschadiging door de waterstroom bij hoge zwemsnelheden.

(Nauka i Žizn',
Moskou)

Een school inktvissen in zweefvlucht boven de Indische Oceaan.



Stervende ster begeleid

Astronomen van de Duits-Spaanse sterrenwacht op Calar Alto in Zuid-Spanje hebben voor het eerst een stervende ster waargenomen: een supernova in een 150 miljoen lichtjaar weg staand stelsel in het sterrenbeeld 'Perseus'.

De waarneming werd gedaan met de 2,2 meter telescoop en door gebruik te maken van een nieuwe detector met halfgeleidermateriaal.

Omdat de helderheid van de explosierende zon weer teruggelopen is, neemt men aan dat het hierbij om een supernova-explosie gaat.

De zon stierf temidden van de vele andere, heldere sterren in de 'kop' van het melkwegstelsel. Tegen deze achtergrond zou de gebeurtenis met normale opnametechnieken (foto's) onopgemerkt gebleven zijn. De astronomen maakten gebruik van een CCD-detector, ontwikkeld in samenwerking met het Princeton Observatory. Hierin worden de lichtkwanten geregistreerd door

silicium halfgeleiders die deze in registreerbare signalen omzetten. Het oplossend vermogen is hierdoor veel groter dan dat van foto's (ca. 100 maal) en ook de waarnemingsintervallen zijn veel langer dan met foto's. Radioastronomen wachten nu op het tijdstip dat de wolk van de geëxplodeerde zon zo groot is, dat de zwakke radiosignalen ook op aarde ontvangen kunnen worden.

(Persbericht Max-Planck-Gesellschaft, München)

BOEKEN

Neurowetenschappen

B. van Cranenburgh, Inleiding in de Neurowetenschappen, 2 delen, De Tijdstroom, Lochem, 1983, 402 pagina's; Prijs f 55,- of 1050 F en f 33,- of 630 F per deel.

In de vorige eeuw werd vooral onder invloed van Virchow een organisme als een 'cellenstaat' beschouwd, waarbij iedere cel, net als iedere burger, een eigen taak had en ziekte opgevat diende te worden als een soort burgeroorlog. Met het geleidelijk beter worden van de techniek kwam echter steeds duidelijker naar voren, dat de cel niet een zelfstandig functionerende eenheid is, maar ondergeschikt aan een voortdurende wisselwerking met zijn milieu. In het huidige medische onderwijs komt deze ontwikkeling duidelijk tot uiting in de manier

waarop de stof gepresenteerd wordt: de histologie van het zenuwstelsel wordt bijv. niet meer in het kader van de histologie gedoceerd, maar in het kader van de neurowetenschappen.

Het boek van dr. van Cranenburgh past geheel in deze lijn. In het eerste deel van het boek wordt een poging gedaan om concepten uit de neurowetenschappen te bespreken met het functioneren van het organisme als uitgangspunt. Informatie die van belang kan zijn voor de praktijk (therapie, sport) krijgt sterk de nadruk. Als consequentie van de voorkeur voor conceptueel denken moet opgemerkt worden, dat het boek niet gemakkelijk als naslagwerk gebruikt kan worden. Dit boek is bedoeld om gelezen te worden en niet om er bijv. snel de produktieplaats van een hormoon of het vertakkingspatroon van een hersenzenuw in op te zoeken.

In het tweede deel ligt het accent op functiestoornis en -herstel, waarbij ook moderne opvattingen

over plasticiteiten en regeneratie aan de orde komen. Aan het einde van het boek worden suggesties gedaan voor een rationele aanpak van oefentherapie en revalidatie. Een dergelijke brede opzet maakt het boek in principe geschikt voor iedereen, die beroepsmatig met patiënten met hersenletsel te maken heeft (bijv. huisartsen, fysiotherapeuten en psychologen), terwijl ook geïnteresseerde medische en paramedische studenten er veel van hun gading in zullen aantreffen.

Over het algemeen leest het boek prettig. De illustraties zijn meestal duidelijk, hoewel de kwaliteit van de foto's hier en daar te wensen over laat. Dit laatste is echter gezien de zeer redelijke prijs van het boek alleszins overkomelijk.

E. Fliers

*Nederlands Instituut
voor Hersenonderzoek
Amsterdam*



Zojuist verschenen

Als we rondom ons kijken zien we een onvoorstelbaar rijke schakering aan leven. Wij delen dat leven met de parkiet, de erwten en de cholerabacterie. Maar waarom is het leven eigenlijk zo verscheiden? Waarom zijn er zoveel soorten? Waarom komt de ene soort veel voor en de andere niet? Waarom hebben allerlei soorten gemeenschappelijke kenmerken? Als we de levende wezens gaan indelen en klasseren, zien we al snel dat er een rode draad door het systeem loopt. Het is net of de ene soort van de andere afgeleid is, of dat ze allebei een gemeenschappelijke oorsprong hebben. En dan zijn er de fossielen van levende wezens die nu niet meer bestaan. Waren dat soms voorvaders van de huidige soorten?

De mens heeft eeuwen over die vragen nagedacht. Kenden de levende wezens nu een *evolutie* of niet? Niemand kon echter verklaren hoe die evolutie dan in zijn werk moest gaan en daarom

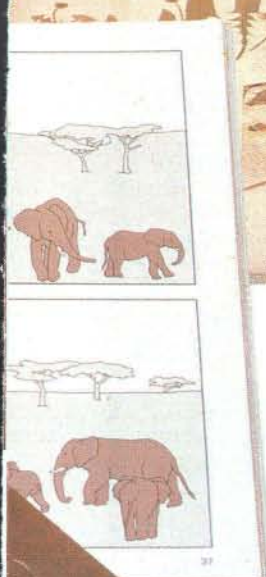
werd het idee verworpen. Tot Charles Darwin na een leven van studie met een antwoord kwam. De evolutie verliep via een mechanisme dat hij *natuurlijke selectie* noemde.

Darwins theorie van de natuurlijke selectie was van meet af aan fel omstreden en is vaak verkeerd begrepen. Toch is natuurlijke selectie heel eenvoudig en overal om ons heen kunnen we het in werking zien.



© 1997 Westport Alfred Hevelo Ltd. under
the term-conditions of our other books on
the Internet and the copyright laws of the United States.

In 1929 vormt George (links) met zijn vrienden veldwachter van elkaar verschillen (van de achtergrond tot)



Een **nieuw**
boek van

50
JAAR
natuur
en
techniek

Stokstraat 24
Op de Thermen -
6211 GD Maastricht

Het ontstaan van soorten toont op een heldere en eenvoudige wijze hoe de evolutie werkt, ook vandaag nog, en hoe we dat zelf kunnen vaststellen. In een klare en begrijpelijke taal wordt de lezer ingewijd in de evolutieleer, een onmisbaar element in de intellectuele bagage van de moderne mens. Aan de overvloedige illustrering is veel zorg besteed, niet alleen vanuit esthetisch, maar vooral vanuit het didactische oogpunt.

Het ontstaan van soorten geeft een unieke inleiding op Darwins theorie van de natuurlijke selectie. Eerst wordt gekeken naar de twee verschillende manieren om het woord 'soort' te gebruiken, en vervolgens worden de vier waarnemingen over soorten besproken die de grondslag vormen van de theorie van de natuurlijke selectie. Voorts worden gegevens gepresenteerd die wijzen op natuurlijke selectie bij nu levende soorten en wordt de mogelijke rol besproken van de natuurlijke selectie bij het ontstaan van soorten.

Het ontstaan van soorten is bij uitstek geschikt voor de leek die voor de eerste maal met het onderwerp kennis maakt en voor onderwijsdoeleinden. Door zijn heldere, didactische aanpak is het ook in de lagere klassen van het middelbaar onderwijs uitstekend bruikbaar. Het werd samengesteld door stafleden van het British Museum (Natural History), in samenwerking met de befaamde educatieve afdeling van het Museum. De Nederlandse editie werd begeleid door de redactie van *Natuur en Techniek*.

INHOUD

120 pagina's
met ruim 200 illustraties in kleur,
index en literatuurlijst

FORMAAT

21.5 x 21.5 cm

OPLAGE

Voor België en Nederland
10 000 exemplaren

PRLIS

f 24.50 of 475 F

Voor onze abonnees

f 17.50 of 335 F

**Bij collectieve bestelling (min. 10)
voor onderwijsdoeleinden**

f 15. - of 285 F

Intrekbare landingsgestellen

Het voornaamste, wat luchtverkeer heeft te „verkoopen” is: *extra snelheid*. Als wij het vliegtuig niet sneller hadden kunnen maken dan de trein, was het luchtverkeer nooit ontstaan! In 1919 had het apparaat, dat wij toen met den wijschen naam van „passagiersvliegtuig” betitelden, een kruissnelheid van ongeveer 125 km per uur. Met een stug tegenwindje van 40 km, schoten wij dus niet meer dan 85 km per uur op. De moeizame tocht van het centrum der stad naar het vliegveld medegerekend, duurde een luchtreis van Amsterdam naar Parijs zoowat zes uur. De nieuwste Fokker F.XX, die een kruissnelheid heeft van 265 km per uur, vliegt van Schiphol naar de Lichtstad in iets minder dan zeven kwartier, zoowat de geheele tocht van centrum naar centrum der beide steden is teruggebracht tot nauwelijks drie uur. (...)

Op het eerste gezicht zou men zeggen, dat de eenvoudigste manier, om de snelheid op te voeren, is het vermeerderen van het motorvermogen. Dit is echter maar uitvoerbaar tot in zeker opzicht. De vliegsnelheid is nl. evenredig met den derdemachtswortel van het motorvermogen, zoodat bij verdubbeling van de motorkracht de snelheid maar 1,26 maal vergroot wordt. Daarentegen verdubbelt het brandstofverbruik wel, zoodat dus een betrekkelijke geringe snelheidsvermeerdering een buiten verhouding daartoe staande hoge exploitatie-rekening met zich mee zou brengen. Er is evenwel een andere en veel betere manier, om de snelheid van het vliegtuig te verbeteren en wel door betere vormgeving en vermindering van den luchtweerstand, kortom de z.g. *aerodyna-*

mische verfijning. Stroomlijn zij dus het parool! (...)

Het meest hinderlijke deel van een vliegtuig is wel het landingsgestel met zijn groote, logge wielen en samenstel van buizen. Het doet alléén dienst gedurende de enkele seconden van opstijgen en landen en voor de rest van de tocht is het compleet overbodig. Het speelt zelfs een *negatieve* rol, daar het een verbazenden luchtweerstand heeft, daardoor de snelheid van het vliegtuig afremt en verder nutteloos gewicht ten koste van het laadvermogen beteekent.

Het bezwaar van den luchtweerstand heeft men in de afgelopen jaren op een werkelijk afdoende wijze weten op te lossen door het geheele landingsgestel intrekbaar te maken. Wij mogen zeggen, dat de practische oplossing van het vraagstuk der intrekbare landingsgestellen tot de belangrijkste technische evenementen behoort, die de luchtvaart in de laatste tien jaar heeft gekend. Daarmede is natuurlijk de gewichtskwestie nog niet van de baan, want men blijft het geheele apparaat van wielen en stijlen plus het intrekmechanisme medevoeren. Dit mechanisme heeft zelfs het landingsgestel aanmerkelijk verzwaaard, doch dit nadeel schijnt niet op te wegen tegen het voordeel van den verminderden luchtweerstand en verhoogde snelheid. In Amerika, waar de drang naar meer snelheid zich eerder en sterker heeft geuit dan in Europa, kwamen de eerste vliegtuigen met intrekbare wielen een jaar of drie geleden in gebruik. (...)

Eerst in den laatste tijd is men ook in Europa de behoefte aan meer snelheid gaan voelen en er zijn al fabrieken die modellen hebben uitgebracht, waarbij de wielen intrekbaar zijn. (...)

De vliegtuigbouwers hebben steeds de hulp van den vleugel ingeroepen om de wielen weg te werken. Dit was mogelijk dank

zij den laagdekker-bouw, waarbij de wielen zich vlak onder den vleugel bevonden. Moeilijker wordt het echter, wanneer het toestel een hoogdekker is en de wielen zich dus een paar meter beneden den vleugel bevinden. Onlangs heeft de Fokker-fabriek te Amsterdam een nieuw driemotorig verkeersvliegtuig uitgebracht, dat eveneens van een intrekbaar landingsgestel is voorzien. Zooals men weet, zijn alle Fokker-verkeersvliegtuigen hoogdekken. Doch nu werd een handig gebruik gemaakt van de grooter ei-vormige motorgondels, die terweerszijden van den romp onder den vleugel zijn bevestigd. (...)

Op het ogenblik is de Fokker F.XX het grootste landvliegtuig ter wereld, dat voorzien is van een intrekbaar landingsgestel. Tevens is het 't grootste verkeersvliegtuig, plaats biedend nl. aan 14 personen, dat de hoogste snelheid behaalt, nml. 295 km per uur. Dit is werkelijk een schitterende prestatie van onze Nederlandsche vliegtuigindustrie, want in ons klein landje heeft men nu eenmaal niet de beschikking over groote sommen gelds, om tijdrovende en kostbare experimenten te bekostigen. Een ieder begrijpt, dat naarmate men met grootere en zwaardere toestellen te doen heeft, ook het probleem van het intrekbare landingsgestel aanmerkelijk moeilijker wordt. Daarom alle hulde aan onze Nederlandsche vliegtuigfabriek voor het grootsche en goed geslaagde experiment!

(*Natuur en Techniek, september 1933*)

Informatie over biotechnologie

Met vragen over biotechnologie en voor materiaal voor een scriptie of een werkstuk over dit onderwerp kunt u terecht bij de **Dienst Wetenschapsvoorlichting, NZ Voorburgwal 120, 1012 SH Amsterdam, tel. (020) 23 23 04.**

U kunt rekenen op een direct antwoord op uw vragen en op een snelle toezending van informatiemateriaal. Vermeldt bij uw vraag s.v.p. deze advertentie.

Dienst Wetenschapsvoorlichting

Wat gebeurt er als je kanker krijgt?

Dan valt de wereld om je heen weg. Dan voel je je alleen. Maar er gebeurt ook nog iets anders: kankerbestrijding komt dichterbij, wordt levende werkelijkheid.

Mensen bij wie kanker wordt ontdekt, kunnen in ons land rekenen op de zorg en aandacht van velen. En in steeds meer gevallen blijkt genezing mogelijk.

Dat komt omdat de strijd tegen kanker al tientallen jaren met taaie volharding wordt gestreden. Nog is die strijd niet gewonnen, maar er is vooruitgang. Daarom is het zo belangrijk dat het werk van het Koningin Wilhelmina Fonds kan doorgaan.

Het Koningin Wilhelmina Fonds zamelt geld in voor wetenschappelijk onderzoek, voorlichting patiëntenbegeleiding en opleiding.

Wil al dat werk voortgang kunnen vinden, dan moet het Koningin Wilhelmina Fonds dit jaar meer geld bijdragen dan ooit tevoren: f 46,7 miljoen om precies te zijn.

Binnenkort gaat de grote collecte weer van start. Wij vragen u: geef iets meer, als het kan. Maar blijf het werk van het Koningin Wilhelmina Fonds steunen.

Geef iets meer a.u.b.



Wilt u meer weten? Vraag dan het gratis informatieboekje aan.
Koningin Wilhelmina Fonds voor de Kankerbestrijding, Sophialaan 8, 1075 BR Amsterdam.
Telefoon: 020-644.044. Giro: 26000. Bankrekening: 70.70.70.007.